

Requested Patent: JP6319563A

Title:

HEPATITIS C VIRAL GENE, OLIGONUCLEOTIDE AND METHOD FOR
DETERMINING HEPATITIS C VIRAL GENOTYPE ;

Abstracted Patent: JP6319563 ;

Publication Date: 1994-11-22 ;

Inventor(s): OKAMOTO HIROAKI; others: 01 ;

Applicant(s): IMUNO JAPAN:KK ;

Application Number: JP19930147133 19930513 ;

Priority Number(s): ;

IPC Classification:

C12N15/51 ; C07K7/08 ; C07K13/00 ; C12P21/02 ; C12Q1/68 ; G01N33/576 ;

Equivalents:

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a gene of a newly elucidated hepatitis C virus (HCV), a specific oligonucleotide, a method for detection thereof and a method for determining the genotype of the HCV.

CONSTITUTION: The polynucleotide has a base sequence described in sequence Nos. 1 to 5. The oligonucleotide is described in sequence No 6. The methods for detecting an HCV gene and determining the genotype use the polynucleotide and oligonucleotide as a primer, a probe, etc. Furthermore, the polypeptide is described in sequence Nos. 15 to 19. Thereby, the HCV gene of the newly found genotype can be detected and the HCV genotype can simultaneously be determined over a wide range.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-319563

(43) 公開日 平成6年(1994)11月22日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 1 2 N 15/51	Z N A			
C 0 7 K 7/08		8318-4H		
13/00		8318-4H		
C 1 2 P 21/02	C	8214-4B		
		9050-4B	C 1 2 N 15/ 00	A

審査請求 未請求 請求項の数22 書面 (全 41 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-147133

(22) 出願日 平成5年(1993)5月13日

(71) 出願人 391039391

株式会社イムノ・ジャパン

東京都杉並区荻窪4丁目28番14-701号

(72) 発明者 岡本 宏明

栃木県下都賀郡石橋町石橋1560-25

(72) 発明者 中村 徹雄

東京都杉並区荻窪4丁目28番14-701号

(74) 代理人 弁理士 中島 敏

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス遺伝子、オリゴヌクレオチド、並びにC型肝炎ウイルス遺伝子型判定方法

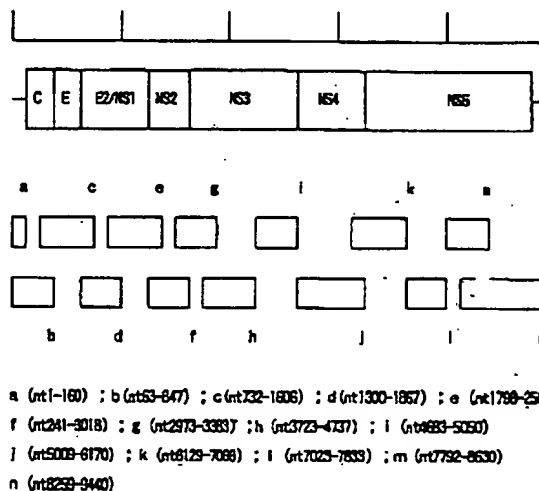
(57) 【要約】

【目的】 新規に解明されたC型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子、特異オリゴヌクレオチド、これら検出する方法、HCVの遺伝子型を判定する方法等を提供することを目的とする。

【構成】 配列番号1ないし5記載の塩基配列を有するポリヌクレオチド、配列番号6記載のオリゴヌクレオチド、これらをプライマー、プローブ等として使用するHCV遺伝子の検出法、遺伝子型判定法の発明、ならびに配列番号15ないし19記載のポリペプチドの発明である。

【効果】 新たに発見された遺伝子型のHCV遺伝子を検出するとともに、広い範囲に涉ってHCV遺伝子型を判定することができる。

塩基配列決定に利用したHCV領域



左端に5' 端、右に3' 端が示されている。

塩基配列は5' 端からの塩基数 (nt) で示した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 配列番号1記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するC型肝炎ウイルス遺伝子cDNA・HC-G9。

【請求項2】 配列番号2記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドYS117・5'。

【請求項3】 配列番号3記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドYS117・3'。

【請求項4】 配列番号4記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドSR037・5'。

【請求項5】 配列番号5記載の塩基配列、またはこれと相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドSR037・3'。

【請求項6】 配列番号1～5記載の塩基配列の一部、またはこれと相補的な塩基配列の一部を構成するポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド。

【請求項7】 請求項第6項記載のオリゴヌクレオチドからなるプライマーまたはプライマーペア。

【請求項8】 配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチド#321。

【請求項9】 配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマー。

【請求項10】 配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと配列番号7ないし9記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの1種以上からなるプライマーペア。

【請求項11】 配列番号6記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーと配列番号10ないし14記載の塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの1種以上からなるプライマーペア。

【請求項12】 請求項第7項ないし第11項記載のオリゴヌクレオチドプライマーまたはオリゴヌクレオチドプライマーペアを使用するC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項13】 請求項第7項ないし第10項記載のオリゴヌクレオチドプライマーペアを使用するC型肝炎ウイルスの遺伝子検出法。

【請求項14】 ポリメラーゼチェーンリアクション法によりcDNAを増幅することを特徴とする請求項第12項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法または請求項第13項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子検出法。

【請求項15】 請求項第11項または第12項記載のオリゴヌクレオチドプライマーを複数組使用し、複数回の増幅を行う請求項第13項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子検出法または第14項記載のC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項16】 請求項第6項ないし第9項記載の標識プ

ローブ。

【請求項17】 請求項第16項記載の標識プローブを使用したC型肝炎ウイルス遺伝子型判定法。

【請求項18】 配列番号15記載のポリペプチドHC-G9 Protein、ならびにその部分ペプチド。

【請求項19】 配列番号16記載のポリペプチドYS117・5' Peptide、ならびにその部分ペプチド。

【請求項20】 配列番号17記載のポリペプチドYS117・3' Peptide、ならびにその部分ペプチド。

【請求項21】 配列番号18記載のポリペプチドSR037・5' Peptide、ならびにその部分ペプチド。

【請求項22】 配列番号19記載のポリペプチドSR037・3' Peptide、ならびにその部分ペプチド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、C型肝炎ウイルス（以下「HCV」と略記する）のcDNA遺伝子、これを構成する特異オリゴヌクレオチド、これに由来する蛋白質、ペプチド、ならびにこれらを用いたHCV遺伝子型判定法に関する。

【0002】

【従来の技術】 1988年にHCV遺伝子の一部が解明され発表されて以来、HCV診断への応用可能な数多くの技術が開発され実用化されてきた。これまで、HCV感染によって患者血液中に現われるHCV抗体を検出する抗体検査法、ならびに体内に存在するHCV遺伝子を検出する方法が開発され広く用いられてきたが、さらにHCVの遺伝子型を判定する方法が研究、開発され、本発明者らもこれに深く関与してきた。これらの診断技術に於ける現時点の最重要課題は、高い感度と各遺伝子型に対する高い特異性を実現することである。この技術課題を解決する為には、HCVの各遺伝子型に特異的な遺伝子配列あるいは特異抗原の特定とそれに基づく診断技術の確立が急務である。実際に、いくつかのHCV株については遺伝子の全配列が解明されており、さらに他の株については遺伝子配列の一部が解明され、HCV特異遺伝子の配列の特定あるいはHCV特異アミノ酸配列の特定に利用された。その結果、従来の検査法に比べ、これらの情報に基づいて開発された最近の診断法は高い特異性と感度を有するようになり、これにもとづいて、適切な治療方針を採用できるようになりはじめた。しかし、他方、これらの検査法を用いた場合でも、なお捕捉できないHCV疾患例があることも判明しており、より高い特異性と感度を有する診断法の開発が望まれている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】HCVはその遺伝子配列が初めて解明されてからまだ時間が浅く、ウイルス本体は未だ確認されていない。また、全遺伝子配列が解明されたHCV株もまだ少数であり、HCVの遺伝特性を完全に解明したとは言えないのが実態である。したがって、現在までに発表された遺伝子配列が全てのHCVに共通の情報を提供しているものか否かは明らかでない。完全なHCV診断法を完成させるためには、現在の診断法では捕捉できないHCVの遺伝子特性を解明し、その情報を反映させた診断法の構築が不可欠である。本発明の目的は、今日までのHCV検査法では十分に特徴付けられないHCV株の遺伝子配列を明かにするとともに、その遺伝子特性を解明することにより、正確かつ広範な適用範囲をもつ遺伝子型判定法と、これに用いるオリゴヌクレオチド等を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、今日までの各種HCVの検査では十分に特徴付けられないHCV株の遺伝子本体の解明を目的として、鋭意研究を進めたが、その結果、HCV-RNA陽性でありながら、従来の遺伝子型判定法では型判定できなかったヒト検体からRNAを単離し、これを用いて未知のHCV株の全遺伝子配列を決定した。さらに本発明者らは、この新規の遺伝子配列と従来報告された各遺伝子型の公知のHCV遺伝子配列とを比較した結果、本発明のHCV株が公知の遺伝子型のいずれに相当するものでなく、全く別の新しい遺伝子型であることを解明した（発明者らは暫定的にこの遺伝子型を1c型と命名した）。これに基づいて、本発明者らは、1c型遺伝子型に特異的で他の遺伝子型には存在しない遺伝子配列を特定した。この配列を有するオリゴヌクレオチドをプライマーあるいはプローブとして使用することにより1c型の遺伝子型判定が可能になった。さらに公知の遺伝子型を含めた全ての遺伝子型に共通な遺伝子配列を特定するとともに、この配列を有するオリゴヌクレオチドと1c型に特異的な配列を有する本発明のオリゴヌクレオチドをプライマーとして利用することにより一度の検査で遺伝子型の判定が実現できることを見出し、本発明を完成した。本発明のポリヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチドからなるプライマーならびにプローブは、HCV各遺伝子型に共通する遺伝子あるいは型特異的な遺伝子配列に対して特異的に結合することにより作用を発揮するものである。ポリヌクレオチドならびにオリゴヌクレオチドの結合には配列上若干の差異があっても影響を受けないことは周知のことであるから、本発明のポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに対して若干の置換を有するポリヌクレオチドならびにオリゴヌクレオチドも当然本発明の範囲に包含される。

【0005】すなわち、本発明は公知のHCVとは異なる新しい遺伝子型である1c型を有するHCVたるHC

—G9のcDNA遺伝子の発明であり、またその特異的な遺伝子配列の一部を構成する、あるいはこれに相補的な塩基配列を有するポリヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドに関する発明であり、具体的には配列番号1ないし5記載の塩基配列、またはこれに相補的な塩基配列の全部あるいは一部を有するポリヌクレオチドあるいはオリゴヌクレオチドの発明である。本発明は、上記オリゴヌクレオチドからなるプライマー、プローブ、あるいは標識されたプローブの発明であり、また配列番号6記載の塩基配列の全部あるいは一部を有するプライマーあるいはプローブに関する発明である。本発明は、上記プライマーと、配列番号7ないし14記載の遺伝子配列を有するオリゴヌクレオチドからなるプライマーとを組み合わせることで利用し、HCV遺伝子の検出、遺伝子型の判定を行うことができる混合プライマーに関する発明である。また、本発明は上記プライマーあるいはプローブを単独、あるいは同時に使用することによってHCVの遺伝子を検出する方法、または遺伝子型を判定する方法の発明である。

【0006】本発明者らは、実施例1に示すように、従来の遺伝子型判定法では型判定できなかったHCV抗体陽性の複数のヒト検体より所定の方法でRNAを抽出し、HC-G9については全遺伝子配列を特定し、該HCVをHC-G9と命名し、残りの2検体についてはその一部の配列を特定し、該検体をS117、SR037と命名した。その塩基配列は配列番号1ないし5記載のとおりである。HC-G9の全遺伝子配列は3'端側に見られたTストレッチ部分を除いて9440個の塩基から成り、5'端に341塩基からなる非翻訳領域を、続いて9033塩基からなり3011アミノ酸をコードする領域が、更にこれに続く3'端に66塩基からなる非翻訳領域より構成されることが判明した。

【0007】本発明者は、実施例2に示すように本発明の対象である上記各株の塩基配列と公知の4つの遺伝子型に属する14株の塩基配列とを比較した、その結果、上記株の塩基配列と既知の遺伝子型配列との間には20%以上の非相同性があり、本発明の遺伝子およびポリヌクレオチドは、いずれの公知遺伝子型にも分類できない新規のものであることが見出された。さらに、本発明者らは、本発明の遺伝子およびポリヌクレオチドについて、一部の遺伝子配列のみが公知であるHCV株に対しても遺伝子配列の比較を行った。その結果、本発明にかかる遺伝子およびポリヌクレオチドは、上記一部配列のみ判明しているHCVとも別型である独立した遺伝子型として分類されることを見出した。本発明者らは本発明にかかる新規のHCVの遺伝子型を暫定的に1c型と命名した。

【0008】本発明者らは、実施例2に示すように1c型HCV株の遺伝子型判定に最適な遺伝子領域としてコア領域を特定した。この領域から1c型特異的な配列を有

する配列番号6記載のオリゴヌクレオチドを得た。

【0009】本発明者らは、HCVの遺伝子検出および遺伝子型判定に用いるべき領域が、1c型遺伝子型においても他の遺伝子型判定の場合と同様にコア領域にあることに注目し、配列番号6記載の本発明のポリヌクレオチドと併用することができるポリヌクレオチドを公知のプライマーのなかから検索した。その結果、配列番号7記載の公知のオリゴヌクレオチドの配列は1c型にもよく保存されており、これがHCVの遺伝子検出および遺伝子型判定に於ける共通プライマーとして利用可能なことが見出した。配列番号6記載の1c型特異的オリゴヌクレオチドプライマーを公知の共通プライマーたる配列番号7記載のオリゴヌクレオチドプライマーとを組合せて使用することによって、1c型の遺伝子型を特異的に増幅できることを見出した。

【0010】本発明では遺伝子の増幅方法としてポリメラーゼ、チエイン、リアクション法（PCR法）を好適に利用することができる。その際、プライマーペアとしては、配列番号6記載のオリゴヌクレオチドと配列番号9記載のプライマーペアの組合せも好適である。

【0011】PCR法に於いては、第一段階として各遺伝子型に共通な領域を増幅し、第二段階として型特異的な増幅を行うことにより、より高感度にHCV遺伝子の検出と遺伝子型の判定がなされる。この様態のPCR法に使用する好適なオリゴヌクレオチドペアとしては、第一段階用として配列番号7記載のオリゴヌクレオチドと配列番号8記載のオリゴヌクレオチド、第二段階用として配列番号6記載のオリゴヌクレオチドと配列番号9記載のオリゴヌクレオチドを例示することができる。

【0012】また、本発明の方法によれば本発明の新規オリゴヌクレオチド（配列番号6）を配列番号7記載ないし配列番号14の各既知遺伝子型特異的オリゴヌクレオチドプライマーまたは、共通オリゴヌクレオチドプライマーとを同時に使用し、PCR法あるいは公知の2段階PCR法使用して、一度の操作によりHCV遺伝子を検出し、また遺伝子型を判定することができる。

【0013】また、本発明者らは公知の宿主に組み込んで発現させ、また常法により化学合成して、本発明のポリペプチドを得た。

【0014】本発明のポリペプチドにおけるアミノ酸配列は、公知の遺伝子型HCVにおけるポリペプチドとコア領域において高い相同性を有するが、エンベロープ（E1）およびE2/NS1ではその相同性が低く、型特異的であることを示している。E1、E2/NS1はウイルス粒子表面に存在する蛋白質と考えられ、この部分に対する抗体を有する症例も少なからず見出される。したがって、本発明のポリペプチドおよびその部分オリゴペプチドは1c型特異的に抗エンベロープ抗体の検出系の作成や、HCVワクチンに使用することができる。またNS2～NS5領域はプロテアーゼ等の非

構造蛋白質をコードしていると考えられ、本発明のポリペプチドおよびその部分オリゴペプチドは非特異的な抗体検出系やHCV増殖阻害剤の開発に用いることができる。

【0015】

【作用】本発明は、新たに見いだされた遺伝子型である1c型のHCVを含め、従来よりも広汎な遺伝子型のHCVを高感度に検出し、またそのHCVの各遺伝子型と同時に特異的に判定することができる。本発明の遺伝子、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチドプライマー、蛋白質、ペプチドはCV遺伝子の検出ならびに遺伝子型判定に供することができる。

【0016】

【実施例】以下、本発明の実施例についての述べるが、もとより本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。

【0017】実施例1

従来の遺伝子型に分類されない複数の新規HCV株を見出し、その全塩基配列および一部の塩基配列を次のようにして決定した。

【0018】（1）RNAの抽出

市販のHCV抗体検査薬および本発明者らによって開発され特許出願中の抗体検査法（特開平2-153401）ならびに、本発明者らによって別途特許出願されたオリゴヌクレオチドプライマーを用いたHCV検出法（特開平5-23200）によりHCV感染が確認されているが、本発明者により別途特許出願されているHCV遺伝子型判定に関する方法（特開平3-307296、4-093960）ではその遺伝子型判定ができなかった肝炎患者由来の血液検体（HC-G9、YS117、およびSR037）から次のようにしてRNAを抽出した。血清50μlに適当量のトリス緩衝液（10mM、pH8.0）を加え、90×103rpmにて15分間の遠心分離を行った。得られたベレットに200mMのNaCl、10mMEDTA、2%（重量/容積）のドデシル硫酸ナトリウム（SDS）と1mg/mlのプロテナーゼKを含むトリス緩衝液（50mM、pH8.0）を加え、60℃で1時間加温し、フェノール/クロロホルムで抽出を行った後、エタノール沈澱を行いRNAを得た。

【0019】（2）cDNAの作製

各検体より得たRNAを70℃で1分間加温した後、これを急冷し鋳型RNAとした。この鋳型RNAサンプルに100ユニットの逆転写酵素（Superscript；GIBCO, BRL）およびオリゴヌクレオチドプライマー20pmolを加え、42℃、1時間反応させてcDNAを得た。

【0020】（3）cDNAのポリメラーゼチエインリアクション（PCR）による増幅

上記の操作により得られた単鎖cDNAについて、図1

7

8

に示す領域別に、表1に示す各領域毎に設定したセンス側オリゴヌクレオチドプライマーならびにアンチセンス側オリゴヌクレオチドプライマーからなるプライマーペアを用いて増幅を行った。増幅は、DNAサーマルサイクラー (Perkin-Elmer, Cetus) に Gene Amp DNA増幅試薬キット (Perkin-Elmer・Cetus) を用いて Saiki 氏の方法*

*法 [Science, Vol. 239, p487-491 (1988)] に従って35回の増幅サイクルからなるPCR法にて実施した。

[0021]

[図1]

[0022]

[表1]

配列番号: 1

配列の長さ: 9487

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (HC-G9 cDNA)

```

GCCAGCCCC TGATGGGGG GACACTCCGC CATGAATCAC TCCCCTGTGA GGAACACTG 60
TCTTCACGCA GAAAGCGTCT AGCCATGGCG TTAGTATGAG TGTCGTGCAG CCTCCAGGAC 120
CCCCCTCCC GGGAGAGCCA TAGTGGTCTG CGGAACCGGT GAGTACACCG GAATTGCCAG 180
GACGACCGGG TCCTTTCTTG GATTAACCCG CTCAATGCCT GGAGATTTGG GCGTGCCCCC 240
GCAAGACTGC TAGCCGAGTA GTGTTGGGTC GCGAAAGGCC TTGTGGTACT GCCTGATAGG 300
GTGCTTGCGA GTGCCCCGGG AGGTCTCGTA GACCGTGCAC CATGAGCAG AATCCTAAAC 360
CTCAAAGAAA AACCAAACGT AACACCAACC GCCGCCACA GGACGTTAAG TTCCCGGGTG 420
GCGGCCAGAT CGTTGGCGGA GTTTACTTGT TGCCGCGCAG GGGCCCCAGA GTGGGTGTGC 480
GCGCGACGAG GAAGACTTCC GAGCGGTCCG AACCTCGCGG GAGGCGTCAG CCTATTCCCA 540
AGGCCCGCCG ACCCGAGGGA AGGTCTGGG CGCAGCCCGG GTACCCCTTG CCCCTCTATG 600
GCAACGAGGG CTGTGGGTGG GCGGGATGGC TCCTGTCCCC CCGCGGCTCT CGGCCTAGTT 660
GGGGCCCTTC TGACCCCCGG CGGAGGTAC GCAATTTGGG TAAGGTATC GATACCCTCA 720
CGTGTGGCTT CGCCGACCTC ATGGGTACA TCCCGCTCGT CGGCGCTCCT CTAGGGGGCG 780
CTGCCAGAGC TCTGGCACAT GGTGTTAGAG TCCTGGAAGA CGGCGTGAAT TACGCAACAG 840
GGAACCTCCC CGGTTGCTCT TTTTCTATCT TCTTGCTCGC TCTTCTATCC TGCTGACAG 900
TCCCTGCTTC GGCCGTCGGA GTGCGCAACT CTCGGGGGT GTACCATGTC ACCAATGATT 960
GCCCCAATGC GTCCGTTGTG TACGAGACGG AGAACCTGAT CATGCATCTG CCCGGGTGTG 1020
TGCCCTACGT ACGCGAGGGC AACGCCTCGA GGTGTTGGGT CTCCCTTAGT CCCACCGTAG 1080
CCGCCAGGGA TTCGCGCGTC CCCGTCAGTG AGGTTCCGGC TCGTGTGAC TCGATTGTG 1140
GGGCCGCTGC GTTCTGTTG GCTATGTATG TAGGGGACCT ATGCGGCTCC ATCTTCCTTG 1200
TTGGCCAGAT CTTACCTTC TCTCCAGGC ACCATTGGAC GACGCAAGAC TGCAATTGCT 1260
CCATCTACCC AGGCCATGTG ACAGGTATC GAATGGCTTG GGACATGATG ATGAATTGGT 1320

```

[0023] (4) cDNAライブラリーの構築による HC-G9、YS117、およびSR037の塩基配列の決定

PCRにて増幅した各検体由来の各領域遺伝子をT4ポ

リヌクレオチドカイネース (New England Biolabs)、T4 DNAポリメラーゼ (Takara Biochemicals) で処理後、M13 ファージベクターに挿入し、クローン化した。塩基配列

9

決定はdideoxy chain termination法にて、Sequencenase sequencekit ver 2.0 (United States Biochemicals)あるいはAutoRead Sequencing kit (Pharmacia)を用いて行った。各検体について、各領域3クローンを得、それぞれについて配列を決定し、各クローンに共通する塩基、あるいは一致率の高い塩基を採用して配列を決定した。HC-G9については全領域を、YS117ならびにSR037については5'端より63番目の塩基から1867番目の塩基までの配列と8259番目から9440番目までの配列について決定した。配列表1にHC-G9、配列表2にYS117、の5'側、配列表3にYS117、の3'側、配列表4にSR037の5'側、配列表5にSR037の塩基配列の3'側の各塩基配列を示す。表2にHC-G9、YS117、SR037の配列間の相同性を示す。その結果、これら3検体の塩基配列の相同性は95%あり、上

10

記の3検体のHCVは同一の遺伝子型に分類される。図2にHC-G9とこれまでに全領域の塩基配列が解明されている14のHCV株との塩基配列の相同性を示す。その結果、HC-G9はいずれの既知の遺伝子型株の塩基配列とも20%以上の非相同性をしめすことが判明した。このことからHC-G9を含む3検体由来のHCVは従来の遺伝子型とは異なる新しい遺伝子型に分類されることを確認した。遺伝子配列に基づく系統分類の推定より、この新たに見いだされた遺伝子型は大きく1型と呼ばれる分類に属し、その分類にはすでにI型、II型が存在し、これらは1aならびに1bと呼称されていることから、これに倣って1c型と暫定的に呼ぶこととした。

【0024】

【図2】

【0025】

【表2】

11

12

CACCCACTGG CGCCTTAGTG GTGGCACAGC TACTCCGGAT CCCACAAGCT ATCGTGGATA 1380
 TGATAGCTGG TGCCCACTGG GGTGTCTAG CGGGCCTGGC ATACTACTCC ATGGTGGGGA 1440
 ACTGGGCTAA GGTGTGGTC GTGCTGCTGC TCTTCGCTGG CGTTGACGCA GAGACCCGGG 1500
 TCACAGGGGG GGGCCTGGC CACACCGCGT TCGGGTTTGC TAGCTTCCTC GCCCCAGGCG 1560
 CTAAGCAAAA GATCCAGCTC ATAAATACCA ACGGCAGCTG GCACATCAAC AGAACTGCCT 1620
 TGAAGTGTA TGAAGCTTG GATACTGGCT GGCTAGCAGG GCTGCTCTAC TACCACAAGT 1680
 TCAACTCCTC AGGGTGTCCG GAGAGGATGG CTAGTTGCCA ACCTCTTACC GCCTTCGACC 1740
 AAGGGTGGGG ACCCATCACT CACGAGGGGA ATGCTAGTGA TGACCAGCGG CCATATTGTT 1800
 GGCCTATGC CCTACGCCCCG TGTGGCATTG TGCCAGCGAA AAAGGTTTGC GGGCCTGTAT 1860
 ACTGTTTCAC ACCCAGCCCC GTGGTAGTGG GGACGACGGA CAGAGCCGGC GTTCCTACCT 1920
 ACAGATGGGG TGCCAATGAG ACGGATGTAC TGCTCCTCAA CAACTCTAGG CCGCCAATGG 1980
 GGAATTGGTT TGGGTGTACG TGGATGAATT CTAGTGGCTT CACCAAGACG TGCGGGGCTC 2040
 CGGCCTGCAA CATCGGCGGG AGCGGGAACA ATACCCTGCT GTGCCAACA GATTGCTTCC 2100
 GTAAACATCC GGATGCCACA TACAGCAGGT GCGGCTCTGG TCCCTGGCTT ACCCCTCGAT 2160
 GCTTGGTAGA CTACCCATAC AGGCTCTGGC ACTACCCCTG TACAGTCAAT TACACCATTI 2220
 TCAAGATCAG GATGTTTGTG GCGGGGGTTG AGCACAGGCT TGACGCCGCG TGCAACTGGA 2280
 CGCGGGGAGA GCGCTGCGAT TTGGACGACA GGGATCGGGC CGAGTTGAGC CCTCTGTTGC 2340
 TGTECACTAC GCAATGGCAG GTCCTCCCTT GCTCATTAC AACACTGCCC GCCCTGTCAA 2400
 CTGGCCTGAT ACATCTCCAC CAGAACATCG TGGACGTGCA GTACCTCTAT GGGTTGAGCT 2460
 CGGCAGTCAC ATCCTGGGTC ATAAAGTGGG AGTACGTTGT GCTCCTCTTC TTGCTGCTAG 2520
 CAGATGCTCG CATTGTGCC TGCTTGTGGA TGATGCTTCT CATATCTCAG GTAGAGGCGG 2580
 CGCTGGAGAA CTTGATAGTT CTCAACGCTG CTTCCCTAGT CGGGACACAT GGCATCGTCC 2640
 CCTTCTTCAT CTTTTTTTGT GCAGCTTGGT ACCTAAAAGG CAAGTGGGCC CCTGCACTCG 2700
 CCTATTCCGT CTATGGGATG TGGCCACTGC TCCTGCTTCT CCTGGCGTTG CCCCACGGG 2760
 CATACGCCCTT GGATCAGGAG TTGGCCGCGT CGTGTGGGGC CACGGTCTTC ATCTGCCTAG 2820
 CGGTGCTCAC TCTATGCCA TATTACAAAC AGTACATGGC CCGCGGCATC TGGTGGCTGC 2880
 AGTACATGCT GACCAGAGCA GAGGCGCTCC TACAGGTTTG GGTCCCCCGG CTCAACGCCC 2940
 GAGGAGGGCG CGACGGAGTC GTAAGTCTCA CGTGTGTGCT CCACCCGCAC TTGCTCTTTG 3000
 AAATACCAA GATCATGCTG GCCATTCTCG GGCCTTTGTG GATCTTGCA GGCAGTCTGC 3060
 TCAAGGTACC GTACTTCGTG CGTGCCACG GTCTCATTAG GCTCTGCATG CTGGTGGCA 3120
 AGACAGCGGG CGGTCAGTAT GTGCAGATGG CTCTGTTAAA GCTGGGAGCA TTTGCCGGCA 3180

【0026】実施例2

1c型HCV遺伝子型判定法

(1) 1c型HCVの遺伝子型判定に適したプライマーの選択

1c型HCVの遺伝子型の判定に使用するプライマーを選択するために、実施例1によって明らかになった配列に基づき、1c型HCVに於て最も塩基配列がよく保存されており且つ既存の遺伝子型のHCV株とは相同性が低い遺伝子領域を検索した。その結果、遺伝子判定に適した保存領域は他の遺伝子型と同様にコア領域であることが判明した。これに基づき、コア領域より1c型に特

40 異的な遺伝子断片の増幅に適した配列を有するオリゴヌクレオチドプライマーの選択を行った。その結果、第一段階の遺伝子増幅に使用するオリゴヌクレオチドプライマーとして配列表7および配列表8に記載した#186と#256を選択し、続く第二段階増幅に使用するオリゴヌクレオチドプライマーとして配列表9に記載した#104と本発明の#321(配列表6)プライマーを選択した。#186、#256ならびに#104のオリゴヌクレオチドプライマーは、本発明者らにより既に報告されており(特願平3-307296、特願平4-093960)公知の遺伝子型判定法で使用されているオリ

13

ゴヌクレオチドプライマーであるが、実施例1によって解明された1c型HCVの配列にもとづき、本発明に於いても利用可能であると判断された。これらのオリゴヌクレオチドプライマーは、本発明に於いて遺伝子型に特異的な保存塩基配列を増幅する為に使用される。他方、本発明の#321オリゴヌクレオチドプライマーは実施例1で解明した1c型についてのみ特異性を有するオリゴヌクレオチドプライマーである。

【0027】(2)本発明の#321を使用したHCV遺伝子の検出と1c型HCVの遺伝子型判定

各遺伝子型のHCV株(HC-J1:I型、HC-J4:II型、HC-J6:III型、HC-J8:IV型)ならびにHC-G9由来のRNAから、#186のプライマーを使用してcDNAを得た。続いてcDNAを#256ならびに#186のプライマーを使用したPCRを利用して第一段階の増幅を行った。第一段階のPCRは、94℃による変性1分、55℃によるプライマー結合反応1分30秒、72℃によるプライマー伸長反応2分を1サイクルとし35サイクル行った。第二段階の増幅は、型特異オリゴヌクレオチドプライマーである配列番号11~14記載の#296、#133、#134、#135および本発明の#321プライマー、ならびに型共通オリゴヌクレオチドプライマーである配列番号9記載の#104プライマーを用いたPCRにて実施した。第一段階にて増幅された増幅産物の50分の1用量を第二段階増幅のサンプルとしてPCRを行った。反応条件は94℃による変性反応30秒、60℃によるプライマー結合反応30秒、72℃よりなるプライマー伸長反応30秒で、各反応からなる1サイクルを合計30

14

回繰り返した。第二段階終了後、増幅産物を1.5%のNuSieveならびに1.5%のSeaKem(FMC Bioproducts, U. S. A)を用いたアガロース電気泳動し、終了後エチジウムブロマイド染色にてDNAを染色し、各バンドの移動位置より遺伝子型を判定した。各検体の増幅産物の移動度は、各遺伝子型別に設定されたプライマーの位置より予想された移動度、すなわち49、144、174、123、200bp(I型、II型、III型、IV型、1c型)の位置に泳動され、各遺伝子型が判別できることが確認された。また、各検体の電気泳動像には予想される遺伝子型のバンドのみが見られ、別の型に相当するバンドが現われることはなかった。従って、本発明によるHCVの遺伝子型判定法は1c型を含めた全ての遺伝子型について十分に高い特異性を有することが証明された。泳動のパターンを図3に示した。

【0028】

【図3】

【0029】実施例3

20 各国別の1c型HCVの出現頻度

日本、中華人民共和国、タイ、インドネシア、ニュージーランドのHCV患者検体を対象に1c型の出現頻度を本発明の実施例2の方法を使用して調べた。その結果は表3に示すように1c型HCVはインドネシアに於いてのみ9.9%の頻度で発見され、限局された地域性を有することが判明した。

【0030】

【表3】

CCTACATTTA CAACCACCTT TCCCCGCTCC AAGACTGGGC TCACAGCGGT CTGCGCGACC 3240
 TGGCGGTAGC CACTGAACCC GTCATCTTCT CCCGGATGGA AATCAAGACT ATCACCTGGG 3300
 GGGCGGATAC TCGCGCTTGT GGAGACATCA TCAACGGGCT GCCTGTTTCC GCGCGGAGAG 3360
 GGAGAGAAGT GTTGCTGGGA CCAGCCGATG CCCTGACTGA CAAAGGATGG AGGCTTTTAG 3420
 CCCCCATCAC GGCTTACGCC CAGCAGACAC GGGGTCTCTT GGGCTGCATC ATCACCAGCC 3480
 TCACCGGTCG GGACAAAAAT CAAGTGGAGG GGAAGTCCA GATTGTGTCT ACCGCAACCC 3540
 AGACGTTCTT GGCTACTTGT GTTAATGAGG TTTGCTGGAC TGTGTATCAT GGGGCCGGAT 3600
 CGAGGACCAT CGCTTCGGCG TCGGCCCTG TGATCCAGAT GTACACTAAT GTGGACCAGG 3660
 ATTTGGTGGG CTGGCCAGCG CCTCAGGGAG CGCGCTCCCT GACGCCGTGC ACATGCCGGG 3720
 CCTCGGATCT GTACTTGGTC ACGAGGCACG CGGACGTCAT TCCAGTGGG CGTCGGGGCG 3780
 ATAACAGGGG AAGTTTACTA TCTCCCCGGC CAATTTTATA TCTAAAGGGA TCCTCGGGAG 3840
 GCCCCCTGCT CTGTCCCATG GGACATGCCG TGGGCATTTT CAGGGCCGCG GTGTGCACCC 3900
 GTGGGGTCGC AAAGGGCGTC GACTTTGTGC CCGTTGAATC CCTAGAGACC ACCATGAGGT 3960
 CCCCAGTGTT TACCGACAAT TCCAGCCCTC CGACAGTCCC CCAGAGCTAC CAGGTGGCGC 4020
 ATCTGCACGC TCCCACTGGA AGTGGTAAGA GCACGAAGGT GCCGGCCGCC TATGCGGCTC 4080
 AAGGGTACAA GGTTCCTGTG CTGAACCCGT CTGTTGCTGC CACCCTAGGG TTCGGCGCTT 4140
 ATATGTCAA GGGCCATGGG ATTGACCCAA ACGTCAGGAC TGGCGTAAGG ACCATTACCA 4200
 CAGGCTCCCC CATCACCCAC TCCACCTACG GCAAATTCCT GGCTGACGGT GGGTGTTTCA 4260
 GAGGTGCGTA TGACATCATA ATATGTGACG AATGTCACTC AGTGGACGCC ACCTCGATT 4320
 TAGGCATAGG GACTGTCTTG GACCAAGCGG AGACAGCGGG GGTTAGGCTC ACTATCCTCG 4380
 CCACCGCTAC ACCACCTGGC TCCGTACCGG TGCCACATTC CAACATCGAG GAAGTTGCAT 4440
 TGTCCTACTA GGGGGAGATA CCAATTCTATG GTAAGGCCAT CCCCCTAAAT TACATCAAGG 4500
 GGGGGAGGCA TCTCATTTTC TGTATTCCA AGAAGAAGTG CGACGAGCTC GCTGCAAAGC 4560
 TGGTTGGCCT GGGCGTCAAC GCAGTGGCCT TTTACCGCGG CCTCGACGTG TCTGTATCC 4620
 CAACACAGG AGACGTGCTT GTTGTTGGGA CCGACGCCCT AATGACTGGC TACACCGGCG 4680
 ATTTGACTC CGTGATAGAC TGCAACACCT GTGTGCTCCA GACAGTCGAT TTCAGCCTAG 4740
 ACCCTACATT CTCTATTGAG ACTTCCACCG TGCCCCAGGA CGCGGTGTCC CGCTCCCAAC 4800
 GGAGAGGTAG AACCGGTCGG GGAAGCATG GTATCTACAG ATATGTGTCA CCGGGGAGC 4860
 GGCCGTCTGG CATGTTTGAC TCCGTGGTCC TCTGTGAGTG CTATGACGCG GGTTGTGCTT 4920
 GGTATGAGCT TACACCCGCC GAGACCACGG ITAGGTTACG GGCATATCTT AACACCCAG 4980
 GGTGCCCCG GTGCCAGGAC CACTTGGAGT TTTGGGAGAG CGTCTTACC GGCCTACCC 5040

【0031】

【発明の効果】従来4つの型に分類されていたHCVの遺伝子型は、本発明者らによって新たに5つに分類され、それぞれ特徴的な塩基配列を有することが見出されたことにもとづき、本発明では、型特異的な配列を有する、あるいは型特異的な配列に相補性を有するオリゴヌクレオチドが提供される。当然、これらのオリゴヌクレオチドは遺伝子増幅に於けるプライマーとしてHCV遺伝子の検出と遺伝子レベルの型判定に利用できる。また適当な標識を加えることによりプローブとして単独に、あるいは遺伝子増幅と組み合わせることによって遺伝子レベルの

40 型判定に利用できる。本発明により新たに設定されたオリゴヌクレオチドプライマーを利用することで、従来法では判定不可能であった1c型HCVの遺伝子型も判定可能になることから、より完全な判定技術が確立されたと考えられる。また、本発明によって明らかにされた1c型HCVの遺伝子配列より型特異的な抗原位置の推定が可能であり、本発明の蛋白質またはポリペプチドは遺伝子産物を利用した治療薬開発にも利用できる。

【0032】

【配列表】

配列番号 : 1

配列の長さ : 9487

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直線状

配列の種類 : cDNA to genomic RNA (HC-G9 cDNA)

```

GCCAGCCCC TGATGGGGG GACACTCCG CATGAATCAC TCCCCTGTGA GGAAGTACTG   60
TCTTCACGCA GAAAGCGTCT AGCCATGGCG TTAGTATGAG TGTCGTGCAG CCTCCAGGAC  120
CCCCCTCCC GGGAGAGCCA TAGTGGTCTG CGGAACCGGT GAGTACACCG GAATTGCCAG  180
GACGACCGGG TCCTTTCTTG GATTAACCCG CTCAATGCCT GGAGATTGG GCGTGCCCC  240
GCAAGACTGC TAGCCGAGTA GTGTTGGGTC GCGAAAGGCC TTGTGGTACT GCCTGATAGG  300
GTGCTTGCGA GTGCCCCGGG AGGTCTCGTA GACCGTGCAC CATGAGCAGC AATCCTAAAC  360
CTCAAAGAAA AACCAAACGT AACACCAACC GCGGCCACACA GGACGTTAAG TTCCCGGGTG  420
GCGGCCAGAT CGTTGGCGGA GTTACTTGT TGCCGCGCAG GGGCCCCAGA GTGGGTGTGC  480
GCGCGACGAG GAAGACTTCC GAGCGGTCCG AACCTCGCGG GAGGCGTCAG CCTATTCCCA  540
AGGCCCGCCG ACCCGAGGGA AGGTCCTGGG CGCAGCCCGG GTACCCCTGG CCCCTCTATG  600
GCAACGAGGG CTGTGGGTGG GCGGGATGGC TCCTGTCCCC CCGCGGCTCT CGGCCTAGTT  660
GGGGCCCTTC TGACCCCGGG CGGAGGTCAC GCAATTTGGG TAAGGTCATC GATACCCTCA  720
CGTGTGGCTT CGCCGACCTC ATGGGGTACA TCCCGCTCGT CGGCGCTCCT CTAGGGGGCG  780
CTGCCAGAGC TCTGGCACAT GGTGTTAGAG TCCTGGAAGA CGGCGTGAAT TACGCAACAG  840
GGAACCTCCC CGGTTGCTCT TTTTCTATCT TCTTGCTCGC TCTTCTATCC TGCCTGACAG  900
TCCCTGCTTC GGCCGTCGGA GTGCGCAACT CTTCCGGGGT GTACCATGTC ACCAATGATT  960
GCCCCAATGC GTCCGTTGTG TACGAGACGG AGAACCTGAT CATGCATCTG CCCGGGTGTG 1020
TGCCCTACGT ACGCGAGGGC AACGCCTCGA GGTGTTGGG CTCCCTTAGT CCCACCGTAG 1080
CCGCCAGGGA TTCGCGCGTC CCCGTCAGTG AGGTTCGGCG TCGTGTGAC TCGATTGTG 1140
GGGCCGCTGC GTTCTGTTG GCTATGTATG TAGGGGACCT ATGCGGCTCC ATCTTCCTTG 1200
TTGGCCAGAT CTTACCTTC TCTCCAGGC ACCATTGGAC GACGCAAGAC TGCAATTGCT 1260
CCATCTACCC AGGCCATGTG ACAGGTCATC GAATGGCTTG GGACATGATC ATGAATTGGT 1320

```

19

20

CACCCACTGG CGCCTTAGTG GTGGCACAGC TACTCCGGAT CCCACAAGCT ATCGTGGATA 1380
 TGATAGCTGG TGCCCACTGG GGTGTCTAG CGGGCCTGGC ATACTACTCC ATGGTGGGA 1440
 ACTGGGCTAA GGTGTGGTC GTGCTGCTGC TCTTCGCTGG CGTTGACGCA GAGACCCGGG 1500
 TCACAGGGGG GGCCGCTGGC CACACCGCGT TCGGGTTTGC TAGCTTCCTC GCCCAAGGCG 1560
 CTAAGCAAAA GATCCAGCTC ATAAATACCA ACGGCAGCTG GCACATCAAC AGAACTGCCT 1620
 TGAAGTAA TGAAAGCTTG GATACTGGCT GGCTAGCAGG GCTGCTCTAC TACCACAAGT 1680
 TCAACTCCTC AGGGTGTCCC GAGAGGATGG CTAGTTGCCA ACCTCTTACC GCCTTCGACC 1740
 AAGGGTGGGG ACCCATCACT CACGAGGGGA ATGCTAGTGA TGACCAGCGG CCATATTGTT 1800
 GGCATATGC CCTACGCCCG TGTGGCATTG TGCCAGCGAA AAAGGTTTGC GGGCCTGTAT 1860
 ACTGTTTCAC ACCCAGCCCC GTGGTAGTGG GGACGACGGA CAGAGCCGGC GTTCCTACCT 1920
 ACAGATGGGG TGCCAATGAG ACGGATGTAC TGCTCTCAA CAACTCTAGG CCGCCAATGG 1980
 GGAATTGGTT TGGGTGTACG TGGATGAATT CTAGTGGCTT CACCAAGACG TCGGGGGCTC 2040
 CGGCCTGCAA CATCGGCGGG AGCGGAACA ATACCCTGCT GTGCCAACA GATTGCTTCC 2100
 GTAAACATCC GGATGCCACA TACAGCAGGT GCGGCTCTGG TCCCTGGCTT ACCCCTCGAT 2160
 GCTTGGTAGA CTACCCATAC AGGCTCTGGC ACTACCCCTG TACAGTCAAT TACACCATT 2220
 TCAAGATCAG GATGTTTGTG GCGGGGGTTG AGCACAGGCT TGACGCCCGG TGCAACTGGA 2280
 CGCGGGGAGA GCGCTGCGAT TTGGACGACA GGGATCGGGC CGAGTTGAGC CCTCTGTTGC 2340
 TGTCCACTAC GCAATGGCAG GTCCTCCCT GCTCATTAC AACACTGCCG GCCCTGTCAA 2400
 CTGGCCTGAT ACATCTCCAC CAGAACATCG TGGACGTGCA GTACCTCTAT GGGTTGAGCT 2460
 CGGCAGTCAC ATCCTGGGTC ATAAAGTGG AGTACGTTGT GCTCCTCTTC TTGCTGCTAG 2520
 CAGATGCTCG CATTGTGCC TGCTTGTTGA TGATGCTTCT CATATCTCAG GTAGAGGCGG 2580
 CGCTGGAGAA CTTGATAGTT CTCAACGCTG CTTCCCTAGT CGGGACACAT GGCACTGCTC 2640
 CCTCTTCAT CTTTTTTTGT GCAGCTTGGT ACCTAAAAGG CAAGTGGGCC CCTGGACTCG 2700
 CCTATTCCGT CTATGGGATG TGGCACTGC TCCTGCTTCT CCTGGCGTTG CCCCACGGG 2760
 CATACGCCCT GGATCAGGAG TTGGCCGCGT CGTGTGGGGC CACGGTCTTC ATCTGCCTAG 2820
 CGGTGCTCAC TCTATGCCA TATTACAAAC AGTACATGGC CCGCGGCATC TGGTGGCTGC 2880
 AGTACATGCT GACCAGAGCA GAGGCGCTCC TACAGGTTG GGTCCCCCG CTCAACGCC 2940
 GAGGAGGGCG CGACGGAGTC GTACTGCTCA CGTGTGTGCT CCACCCGCAC TTGCTCTTTG 3000
 AAATCACCAA GATCATGCTG GCCATTCTCG GGCCTTTGTG GATCTTGAG GCCAGTCTGC 3060
 TCAAGGTACC GTACTTCGTG CGTGCCACG GTCTCATTAG GCTCTGCATG CTGGTGGCA 3120
 AGACAGCGGG CGGTCAGTAT GTGCAGATGG CTCTGTAAA GCTGGGAGCA TTTGCCGGCA 3180

21

22

CCTACATTA CAACCACCTT TCCCCGCTCC AAGACTGGGC TCACAGCGGT CTGCGCGACC 3240
 TGGCGGTAGC CACTGAACCC GTCATCTTCT CCCGGATGGA AATCAAGACT ATCACCCTGGG 3300
 GGGCGGATAC TCGCGCTTGT GGAGACATCA TCAACGGGCT GCCTGTTTCC GCCCGGAGAG 3360
 GGAGAGAGGT GTTGCTGGGA CCAGCCGATG CCCTGACTGA CAAAGGATGG AGGCTTTTAG 3420
 CCCCCATCAC GGCTTACGCC CAGCAGACAC GGGGTCTCTT GGGCTGCATC ATCACCAGCC 3480
 TCACCGGTCTG GGACAAAT CAAGTGGAGG GGAAGTCCA GATTGTGTCT ACCGCAACCC 3540
 AGACGTCTT GGCTACTTGT GTTAATGAG TTTGCTGGAC TGTGTATCAT GGGGCGGGAT 3600
 CGAGGACCAT CGCTTCGGC TCGGGCCCTG TGATCCAGAT GTACACTAAT GTGGACCAGG 3660
 ATTTGGTGGG CTGGCCAGCG CCTCAGGGAG CGCGCTCCCT GACGCCGTGC ACATCGGGCG 3720
 CCTCGATCT GACTTGGTC ACGAGGCACG CGGACGTCAT TCCAGTGCGG CGTCGGGGCG 3780
 ATAACAGGGG AAGTTTACTA TCTCCCCGGC CAATTCATA TCTAAAGGGA TCCTCGGGAG 3840
 GCCCCCTGCT CTGTCCCATG GGACATGCCG TGGGCATTTT CAGGGCCGCG GTGTGCACCC 3900
 GTGGGGTCGC AAAGGCGGTC GACTTTGTGC CCGTTGAATC CCTAGAGACC ACCATGAGGT 3960
 CCCAGTGTT TACCGACAAT TCCAGCCCTC CGACAGTGCC CCAGAGCTAC CAGGTGGCGC 4020
 ATCTGCACGC TCCCACTGGA AGTGGTAAGA GCACGAAGGT GCCGGCCGCC TATGCGGCTC 4080
 AAGGGTACAA GGTTCCTGTG CTGAACCCGT CTGTTGCTGC CACCCTAGGG TTCGGCGCTT 4140
 ATATGTCAA GGGCATGGG ATTGACCCAA ACGTCAGGAC TGGCGTAAGG ACCATTACCA 4200
 CAGGCTCCCC CATCACCCAC TCCACCTAGG GCAAATTCCT GGCTGACGGT GGGTGTTCAG 4260
 GAGGTGCGTA TGACATCATA ATATGTGACG AATGTCACTC AGTGGACGCC ACCTCGATTG 4320
 TAGGCATAGG GACTGTCTTG GACCAAGCGG AGACAGCGGG GGTAGGCTC ACTATCCTCG 4380
 CCACCGCTAC ACCACCTGGC TCCGTACCGG TGCCACATTC CAACATCGAG GAAGTTGCAT 4440
 TGTCCACTGA GGGGGAGATA CCATTCTATG GTAAGGCCAT CCCCCTAAAT TACATCAAGG 4500
 GGGGGAGGCA TCTCATTTTC TGTATTCCA AGAAGAAGTG CGACGAGCTC GCTGCAAAGC 4560
 TGGTTGCCCT GGGCGTCAAC GCAGTGGCCT TTTACCGCGG CCTCGACGTG TCTGTATCC 4620
 CAACCACAGG AGACGTCGTT GTTGTGGCGA CCGACGCCCT AATGACTGGC TACACGGCG 4680
 ATTTGCACTC CGTGATAGAC TGCAACACCT GTGTGCTCCA GACAGTCGAT TTCAGCCTAG 4740
 ACCCTACATT CTCTATTGAG ACTTCCACCG TGCCCCAGGA CGCCGTGTCC CGCTCCCAAC 4800
 GGAGAGGTAG AACCGGTGCG GGAAGCATG GTATCTACAG ATATGTGTCA CCCGGGAGC 4860
 GGGCGTCTGG CATGTTTGAC TCCGTGGTCC TCTGTGAGTG CTATGACCGG GGTGTGCTT 4920
 GGTATGAGCT TACACCGCC GAGACCACGG TTAGGTACG GGCATATCTT AACACCCAG 4980
 GGTGCCCGT GTGCCAGGAC CACTTGGAGT TTTGGGAGAG CGTCTTACC GGCCTACCC 5040

23

24

ACATAGATGC CCACTTCCTG TCTCAGACGA AACAGAGCGG GGAAAATTTC CCCTACCTAG 5100
 TCGCATACCA AGCCACCGTG TGCCTAGAG CTAAAGCTCC TCCCCGTCA TGGGACCAAA 5160
 TGTGGAAGTG CTTGATACGG CTCAAGCCCA CCCTCACTGG GGCTACCCCC CTACTATACA 5220
 GACTGGGTGG TGTGCAGAAT GAGATCACCC TAACACACCC AATCACCAAG TACATCATGG 5280
 CTTGTATGTC GGCTGACCTG GAGGTGCTCA CTAGCAGTG GGTGCTGGTG GGC GGCGTCC 5340
 TGGCCGCTTT GGCCGCTTAC TGCCTGTCTA CAGGCAGCCT GGT CATAGTG GGCAGGATAA 5400
 TCCTAAGCGG GAAGCCGGCA GTCATTCCTG ACAGGGAGGT TCTCTACCGA GAGTTTGATG 5460
 AGATGGAAGA GTGCGCGGCC CACATCCCCT ACCTTGAGCA GGGGATGCAT TTGGCTGAAC 5520
 AGTTCAAGCA GAAAGCTCTC GGGTTGCTCC AGACAGCATC CAAGCAAGCA GAGACGATCA 5580
 CTCGCCGTGT CCATACCAAT TGGCAGAAAC TCGAGTCCTT CTGGCTAAG CACATGTGGA 5640
 ACTTCGTGAG CGGGATACAA TACCTGGCGG GCCTGTCAAC GCTGCCCGGT AATCCCGCTA 5700
 TAGCGTCGCT GATGTCGTTT ACAGCCGCGG TGACGAGTCC ACTAACCACC CAGCAAACCC 5760
 TCCTCTTTAA CATCCTTGGG GGGTGGGTGG CCGCCAGCT TGCCGCCCA GCTGCCGCCA 5820
 CTGCTTTCGT CGGCGCTGGT ATTACGGCGG CTGTCATCGG CAGTGTGGGC CTAGGGAAGG 5880
 TCCTAGTGA CATTCTTGT GGCTACGGGG CTGGTGTGGC GGGGGCCCTT GTGGCTTTCA 5940
 AGATCATGAG CGGGGAGGCC CCCACCGCCG AGGATCTAGT CAACCTTCTG CCTGCCATCC 6000
 TCTCGCCAGG AGCTCTGTT GTAGGCGTGG TGTGCGCAGC AATACTACGC CGGCACGTGG 6060
 GCCCTGGCGA GGGCGCGGTG CAGTGATGA ACCGACTGAT AGCGTTTGT TCTCGGGGTA 6120
 ACCACGTCTC CCCTACACAC TATGTGCCAG AGAGCGACGC GTCAGTCCGT GTCACACATA 6180
 TCCTCACCAG CCTCACTGTC ACTCAGCTCC TGAAGAGGCT CCACGTGTGG ATAAGCTCAG 6240
 ATTGCACCGC CCGTGTGCT GGTCTTGGC TCAAAGATGT CTGGGACTGG ATATGCGAGG 6300
 TGCTGAGCGA CTTCAAGAGT TGGCTGAAGG CCAAACCTAT GCCGCAACTG CCCGGGATCC 6360
 CATTGATATC CTGTCAACGC GGGTACCGTG GGGTCTGGCG GGGCGAAGGC ATCATGCACG 6420
 CCCGTTGCCG GTGTGGAGCC GATATAACTG GTCATGTCAA AAACGGTTCTG ATGAGAATCG 6480
 TCGGCCCTAA GACTTGACG AACACCTGGC GTGGGTGCTT CCCCATCAAC GCCCACACTA 6540
 CGGGCCCTTG CACACCCTCC CCAGCGCCGA ACTACACGTT CGCGTTATGG AGGGTGTCTG 6600
 CAGAGGAGTA TGTGGAGGTA AGGCGGCTGG GGGATTTCCTA TTACATCACG GGGGTGACCA 6660
 CTGATAAGAT CAAGTGTCCA TGCCAGGTCC CCTCGCCCGA GTTCTTCACA GAGGTGGATG 6720
 GGGTGGCCCT ACATAGGTAC GGGGGCCCT GCAAACCCCT GCTACGGGAT GAGGTGACGT 6780
 TTAGCATCGG GCTCAATGAA TACTTGGTGG GGTCCAGTT GCCCTGCGAG CCCGAGCCAG 6840
 ACGTAGCTGT ACTGACATCA ATGCTTACAG ACCCTCCCA CATCACTGCA GAGACGGCGG 6900

25

26

CGCGTAGACT GAATCGGGGG TCTCCCCCT CCCTGGCTAG CTCTTCTGCC AGCCAATTGT 6960
 CTGCGCCGTC CCTGAAAGCA ACATGTACCA CCCACCATGA CTCTCCAGAC GCTGACCTCA 7020
 TAACAGCCAA CCTCCTGTGG AGGCAGGAGA TGGGGGGGAA CATTACCAGA GTGGAGTCGG 7080
 AGAATAAGAT CGTCATCCTG GATTCTTTCTG ACCCGCTCGT GCGGGAGGAG GATGATCGGG 7140
 AGATTTCTGT CCCAGCTGAG ATTCTGCTGA AGTCTAAGAA GTTTCCCCC GCCATGCCTA 7200
 TATGGGCACG GCCAGATTAT AATCCTCCCC TTGTGGAACC ATGGAAGCGC CCGGACTACG 7260
 AACCACCCTT AGTTCACGGG TGCCCCCTAC CACCTCCCAA ACCAACTCCG GTGCCGCCAC 7320
 CCGGAGAAA GAGGACAGTG GTGCTGGATG AGTCTACAGT ATCATCTGCT CTGGCTGAGC 7380
 TTGCCACTAA GACCTTTGGC AGCTCTACAA CCTCAGGCGT GACAAGTGGT GAAGCGGCCG 7440
 AATCCTCCCC GCGCCTTCC TGCGACGGTG AACTGGAATC CGAAGCTGAA TCTTACTCCT 7500
 CCATGCCCC TCTCGAGGGG GAACCGGGG ACCCGATCT CAGCGACGGG TCTTGGTCTA 7560
 CCGTAAGCAG TGATGGCGGT ACGGAGGACG TCGTGTGCTG CTCGATGTCC TACTCGTGGA 7620
 CCGGCGCCT AATTACGCCC TGTGCCGAG AGGAAACCAA ACTCCCCATC AACGCACTGA 7680
 GTAACCTGCT GCTGCGCCAC CACAATTTGG TGTATTCCAC CACCTCTCGC AGCGCTGGCC 7740
 AGAGGCAGAA AAAAGTCACA TTTGACAGGC TGCAGGTCCT GGACGATCAT TACCGGACG 7800
 TGCTCAAGGA GGCTAAGGCC AAGGCATCCA CAGTGAAGGC TAAATTGCTA TCCGTAGAGG 7860
 AGGCATGTAG CCTGACGCCC CCGCACTCCG CCAGATCAA ATTTGGCTAT GGGGCGAAGG 7920
 ATGTCCGAAG CCATTCCAGT AAGGCCATAC GCCACATTAA CTCCGTGTGG CAAGACCTTC 7980
 TGGAGGACAA TACAACACCT ATAGACACTA CCATCATGGC AAAGAATGAG GTCTTCTGCG 8040
 TGAAGCCCGA AAAGGGGGG CGCAAGCCCG CTCGTCTTAT CGTGATCCCC GACCTGGGAG 8100
 TCGCGGTATG CGAGAAGAGG GCTTTGTATG ACGTAGTCAA ACAGCTCCCC ATTGCCGTGA 8160
 TGGGAACCTC CTACGGGTTG CAGTACTCAC CAGCGCAGCG GGTGCACTTC CTGCTTAATG 8220
 CGTGGAAATC AAAGAAAAAT CCTATGGGGT TTCTCTATGA CACCCGTTGC TTTGACTCGA 8280
 CAGTCACTGA GGCTGATATC CGTACGGAGG AAGACCTCTA CCAATCTTGT GACCTGGTCC 8340
 CTGAGGCCCG CGCGGCCATA AGGTCTCTCA CAGAGAGGCT TTACATCGGG GGCCCGCTTA 8400
 CCAACTCTAA GGGACAAAAC TGCGGCTATC GCGGATGCCG CGCGAGCGGC GTGCTGACCA 8460
 CTAGCTGCGG TAACACCATA ACCTGTTATC TCAAGGCCAG TGCAGCCTGT CGAGCTGCAA 8520
 AGCTCCGGGA CTGCACTATG CTCGTGTGCG GCGACGACCT CGTCGTTATC TGTGAGAGCG 8580
 CCGGTGTCCA GGAGGACGCT GCGAACCTGA GAGCCTTAC GGAGGCTATG ACCAGGTACT 8640
 CCGCCCCCCC GGGAGACCCG CCTCAACCAG AATACGACTT GGAGCTTATA ACATCTTGTT 8700
 CCTCCAATGT TTCAGTCGCG CACGACGGCG CTGGCAAAAG GGTCTACTAT CTGACCCGTG 8760

27

28

ATCCTGAGAC TCCCCTCGCG CGTGCCGCTT GGGAAACAGC AAGACACACT CCAGTGAAC 8820
 CCTGGCTAGG CAACATCATC ATGTTTGCCC CCACTCTGTG GGTACGGATG GTCCTTATGA 8880
 CCCATTTTT CTCCATACTC ATAGCCCAGG AACACCTTGA AAAGGCTCTA GATTGTGAAA 8940
 TCTATGGGGC CGTGCACTCC GTCCAACCGT TAGATCTACC TGAAATCAIT CAAAGACTCC 9000
 ACGGCCTCAG CGCGTTCTCG CTCCATAGTT ACTCTCCAGG TGAAATCAAT AGGGTGGCTG 9060
 CATGCCCTCAG GAAACTTGGG GTTCCGCCCT TGCAGCTTG GAGACACCGG GCCCGGAGCG 9120
 TCCGCGCCAC ACTCCTATCC CAGGGGGGGA GAGCCGCTAT ATGCGTAAG TATCTCTTCA 9180
 ACTGGGCGGT GAAAACCAAA CTCAAACTCA CTCCATTACC GTCCGCGTCT CAGTTGGACT 9240
 TGTCCAATTG GTTCACGGGC GGTACAGCG GGGGAGACAT TTATCACAGC GTGTCTCATG 9300
 TCCGGCCCCG CTGGTTCTTC TGGTGCCTAC TCCTACTTTC AGTGGGGGTA GGCATTACC 9360
 TCCITCCCAA CCGGTAGACG GTTGGGCAAC CACTCCAGGC CTTTAGGCC TGTITAAACA 9420
 CTCCAGGCCT TTAGGCCCGG TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTTTTTTTT TTTTTTTTT 9480
 TTTTTT 9487

[0033]

配列番号: 2

配列の長さ: 1765

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (VS117-5' cDNA)

```

CCATGGCGTT AGTATGAGTG TCGTGCAGCC TCCAGGACCC CCCCTCCCGG GAGAGCCATA 60
GTGGTCTGCG GAACCGGTGA GTACACCGGA ATTGCCAGGA CGACCGGGTC CTTTCTTGGA 120
TCAACCCGCT CAATGCCTGG AGATTGGGC GTGCCCCGC AAGACTGCTA GCCGAGTAGT 180
GTTGGGTGCG GAAAGGCCTT GTGGTACTGC CTGATAGGGT GCTTGCGAGT GCCCGGGAG 240
GTCTCGTAGA CCGTGCACCA TGAGCACAAA TCCTAAACCT CAAAGAAAAA CCAAACGTAA 300
CACCAACCGC CGCCACAGG ACGTTAAGT CCCGGGTGGC GGCCAGATCG TTGGCGGAGT 360
TTACTTGTTG CCGCGCAGGG GCCCAGAGT GGGTGTGCGC GCGACGAGGA AGACTTCCGA 420
GCGGTGCGAA CCTCGCGGAA GGCGTCAGCC TATCCCAAG GCCCGCCGAC CCGAGGGTAG 480
GTCCTGGGCG CAGCCCGGGT ACCCTTGGCC CCTCTATGGC AACGAGGGCT GCGGGTGGGC 540
GGGATGGGTC CTGTCCCCC GCGGCTCTCG GCCTAGTTGG GGCCCCACTG ACCCCCGGCG 600
GAGGTCACGC AATTGGGTA AGGTCATCGA TACTCTCACG TGTGGCTTCG CCGACCTCAT 660
GGGGTACATC CCGCTCGTCG GTGCTCCTCT AGGGGGCGCT GCCAGAGCTC TGGCACACGG 720
TGTTAGAGTT CTGGAAGACG GCGTGAAC TAACACAGG AACCTTCCTG GTTGCTCCTT 780
TTCTATCTTC TTGCTCGCTC TTCTATCCTG CCTGACAGTC CCTGCTTCGG CCGTCGAAGT 840
GCGCAACTCA TCAGGGGTGT ACCATGTCAC CAATGATTGC CCCAATGCGT CCGTTGTGTA 900
CGAGACAGAG AGCCTGATCA TGCATCTGCC CGGGTGTGTG CCCTGCGTAC GCGAGGGCAA 960
CGCCTCGAGG TGCTGGGTCT CCCTTAGCCC TACCATTGCC GCTAAGGATC CGAGCGTCCC 1020
CGTCAGTGAG ATTCGGCGTC ACGTCGACTT GATCGTCGGG GCCGCCGCGT TCTGTTGCGC 1080
TATGTATGTA GGGGACCTAT GCGGCTCCAT CTTCCTCGTT GGCCAGATTI TCACCTCTC 1140
TCCAGGGCG CATTGGACGA CGCAGGACTG TAATTGCTCC ATCTACCCGG GCCATGTGAC 1200
AGGTCATCGA ATGGCTTGGG ACATGATGAT GAATTGGTCA CCCACTGGCG CCCTAGTGAT 1260

GGCGCAGCTA CTCCGGATCC CACAAGCTGT CGTGGATATG ATAGCCGGTG CCCACTGGGG 1320
TGTCCTAGCG GGCCTGGCAT ACTACTCCAT GGTGGGGAAC TGGGCTAAGG TTGTGGTTGT 1380
GCTGTTGCTC TTGCTGGCG TCGACGCGGA CACCAGGTC ACAGGAGGCA GCGCTGCCTA 1440
TGATGCGCGC GGACTTGCTT CCCTTTTAC CCCAGGCCCT AAGCAAAACA ICCAGCTCAT 1500
AAATACCAAC GGCAGCTGGC ACATCAACAG GACCGCCTTG AACTGTAATG AAAGCCTGAA 1560
CACCGGCTGG GTAGCAGGCC TGTTCTACTA TCACAAATC AACTCCTCGG GGTGTCCTGA 1620
GAGGATGGCT AGTTGCCAGC CCCTACCCGC CTTTGACCAA GGGTGGGGAC CCATCACTTA 1680
CGAGGGGAAT GCTAGCGGCG ACCAACGGCC ATATTGCTGG CACTATGCC CACGCCCCGTG 1740
CGGTATTGTG CCGGCGAGAG AGGTT 1765

```

【0034】

配列番号：3

配列の長さ：1191

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA (YS117-3' cDNA)

```

AACAGTCACT GAGGCTGATA TCCGTACGGA GGAAGACCTC TACCAATCTT GTGACCTGGT 60
CCCCGAGGCC CGCACGGCCA TAAGGTCTCT CACAGAGAGG CTTTACATCG GGGGCCCCCT 120
TACCAATTCC AAGGGACAAA ACTGCGGCTA TCGGCGATGC CGTGCAAGCG GCGTGCTGAC 180
CACTAGCTGC GGTAAACACCA TAACCTGTTA TCTCAAGGCC AGCGCAGCCT GTCGAGCTGC 240
AAAGCTCCAG GACTGCACCA TGCTCGTGTG CGGCGACGAC CTCGTCGTTA TCTGTGAGAG 300
CGCCGGTGTC CAGGAGGACG CTGCGAGCCT GAGAGCCTTC ACGGAGGCTA TGACCAGGTA 360
CTCCGCCCCC CCGGGAGACC CGCCTCAACC AGAATACGAC TTGGAGCTCA TAACATCCTG 420
TTCCTCCAAC GTGTCAGTCG CGCAGGACGG CTCTGGCAAA AGGGTCTACT ATCTGACCCG 480
TGATCCTGAG ACTCCCTCG CGCGTGCCGC TTGGGAGACA GCAAGACACA CTCCAGTGAA 540
CTCCTGGCTA GGCAACATCA TCATGTTTGC CCCCACCTCG TGGGTACGGA TGGTTCTTAT 600
GACCCATTTT TTTTCCATAC TCATAGCCCA GGAGCACCTT GAAAAGGCTC TAGATTGTGA 660
AATCTATGGA GCCGTACACT CCGTCCAACC GCTGGACCTA CCTGAAATCA TTCAAAGACT 720
CCACGGCCTC AGCGCGTTTT CGCTCCACAG TTA CTCTCCA GGTGAAATCA ATAGGGTGGC 780
TGCATGCCTC AGAAAACCTG GGGTTCCGCC CTTGCGAGCT TGGAGACACC GGGCCCGGAG 840
CGTCCGCGCC ACACTCCTAT CCCAGGGGGG GAAAGCTGCT ATATGCGGTA AGTACCTCTT 900
CAACTGGGCG GTGAAAACCA AACTCAAAC TACTCCATTA CCGTCCGCGT CTCAGTTGGA 960
CTTGTCCAAT TGGTTCACGG GCGGCTACAG CGGGGGAGAC ATTTATCACA GCGTGTCTCA 1020
TGTCCGGCCC CGTTGGTTCT TCTGGTGCCT ACTCCTACTT TCAGTGGGGG TAGGCATCTA 1080
TCTCCTTCCC AACCGATAGA CGGTGGGCA ATCACTCCTA GCCTTTAGGC CTTATTTAAA 1140
CACTCCAGGC CTTTAGGCC TGTTTTTTTT TTTTTTTTTT TTTTTTTTTT T 1191

```

【0035】

配列番号: 4

配列の長さ: 1765

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA (SR037-5' cDNA)

```

CCATGGCGTT AGTATGAGTG TCGTGCAGCC TCCAGGACCC CCCCTCCCGG GAGAGCCATA   60
GTGGTCTGCG GAACCGGTGA GTACACCGGA ATTGCCAGGA CGACCGGGTC CTTTCTTGGA  120
TTAACCCGCT CAATGCCTGG AGATTGCGG GTGCCCCCGC AAGACTGCTA GCCGAGTAGT  180
GTTGGGTGCG GAAAGGCCTT GTGGTACTGC CTGATAGGGT GCTTGCGAGT GCCCCGGGAG  240
GTCTCGTAGA CCGTGCACCA TGAGCACGAA TCCTAAACCT CAAAGAAAAA CCAAACGTAA  300
CACCAACCGC CGCCACAGG ACGTCAAGTT CCCGGGTGGC GGCCAGATCG TTGGCGGAGT  360
TTACTTGTTG CCGCGCAGGG GCCCCAGAAT GGGTGTGCGC GCGACGAGGA AGACTTCCGA  420
GCGGTGCGAA CCTCGCGGAA GGGGTGAGCC TATCCCAAG GCCCGCCGAC CCGAGGGTAG  480
GTCCTGGGCG CAGCCCGGGT ACCCTTGGCC CCTCTATGGT AACGAGGGCT GTGGGTGGGC  540
GGGATGGCTT CTGTCCCCC GCGGTTCGCG GCCTAGTTGG GGCCCTCTG ACCCCCGGCG  600
GAGGTCACGC AACTTGGGTA AGGTCATCGA TACCCTCACG TGTGGCTTCG CCGACCTCAT  660
GGGGTACATC CCGCTCGTCG GTGCTCCTTT AGGGGGCGCT GCCAGAGCTC TGGCGCATGG  720
TGTCAGAGTT CTGGAAGACG GCGTGAATTA TGCAACAGGG AACCTTCCCG GTTGCTCTTT  780
TTCTATCTTC TTGCTTGCCC TTCTATCCTG CCTGACAGTC CCTGCTTCGG CCGTCGGAGT  840
GCGCAACTCT TCGGGGGTGT ACCATGTCAC CAATGATTGC CCCAATGCGT CTGTTGTGTA  900
CGAGACAGAG AGCCTGATCA TACATCTGCC CGGGTGTGTG CCCTGCGTAC GCGAGGGCAA  960
CGCCTCGAGG TGCTGGGTCT CCCTTAGTCC TACTGTTGCC GCTAAGGATC CGAGCGTCCC 1020
CGTCAGTGAG ATTCGACGCC ATGTCGACCT GATTGTGGG GCCGCTGCGT TCTGTTCCGC 1080
TATGTACGTA GGGGACCTAT GCGGCTCCAT CTTCCTCGTT GGCCAGATTT TCACCTCTC 1140
TCCCAGGCGT CACTGGACGA CGCAGGACTG TAATTGTTCC ATCTACCCAG GCCATGTGAC 1200
AGGTCATCGA ATGGCTTGGG ACATGATGAT GAATTGGTCA CCTACTGGCG CCCTAGTGGT 1260
GGCGCAGCTA CTCGGGATCC CACAAGCTGT CGTGGATATG ATAGCCGGTG CCCACTGGGG 1320
TGTCTAGCG GGCCTGGCAT ACTATTCCAT GGTGGGGAAC TGGGCTAAGG TTGTGGTTGT 1380
GCTGCTACTT TTTGCTGGCG TCGATGCAGA GACCCAGGTC TCAGGAGGCT CCGCTGCCCA 1440
AACCACGTAC GGTCTTACTG CCCTCTTCAG GACAGGCCCT AATCAAAAAA TCCAGCTCAT 1500
AAATACCAAC GGCAGCTGGC ATATCAACAG GACCGCCTTG AACTGTAATG AGAGCTTGCA 1560
CACCGGCTGG CTGGCAGCGC TGTCTACAC CCACAAGTTC AACTCTTCGG GGTGTTTGGA 1620
GAGGATGGCC AGTTGCCAGC CTCCTTCCGC CTTGACCAA GGGTGGGGAC CCATCACTTA 1680
CGGGGGGAAT GCTAGCGACG GCCAACGGCC ATATTGCTGG CACTATGCCC CACGCCCGTG 1740
CGGTATTGTG CCGGCGAGAG AAGTT 1765

```

【0036】

配列番号：5

配列の長さ：1179

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA (SR037-3' cDNA)

```

AACAGTCACT GAGGCTGATA TCCGCACGGA GGAAGACCTC TACCAATCTT GTGACCTGGT 60
CCCTGAGGCC CGCACGGCCA TAAGGTCCCT CACAGAGAGG CTTTACATCG GGGGCCCGCT 120
TACCAATTCT AAGGGACAAA ACTGCGGCTA TCGGCGATGC CGCGCAAGCG GCGTGTGAC 180
CACTAGCTGC GGTAACACCA TAACCTGTTA TCTCAAGGCC AGTGCAGCCT GTCGAGCTGC 240
AAAGCTCCGG GACTGCACTA TGCTCGTGTG CGGCGATGAC CTTGTCTGTA TCTGTGAGAG 300
CGCCGGTGTG CAGGAGGACG CTGCGAGCCT GAGAGCCTTC ACGGAGGCTA TGACCAGGTA 360
CTCTGCCCCC CCGGGAGACC CGCCTCAACC AGAATACGAC TTGGAGCTTA TAACATCCTG 420
TTCCTCCAAT GTGTCACTCG CGCACGACGG CGCTGGCAA AGGGTCTACT ATCTGACCCG 480
TGATCCTGAG ACCCCCTCG CGCGTGCCGC TTGGGAGACA GCAAGACACA CTCCAGTGAA 540
CTCCTGGCTA GGCAACATCA TTATGTTTGC CCCACITTG TGGGTACGGA TGGTCTCAT 600
GACCCATTTT TTCTCCATAC TCATAGCCCA GGAGCACCTT GAAAAGGCTC TAGATTGTGA 660
AATCTATGGA GCCGTACACT CCATCCAACC GCTGGACCTA CCTGAAATCA TTCAAAGACT 720
CCACGGCCTC AGCGCGTTTT CGCTCCACAG TTA CTCTCCA GGTGAAATCA ATAGGGTGGC 780
TGCATGCCTC AGAAAACCTG GGGTTCGCGC CTTGCGAGCT TGGAGACACC GGGCCCGGAG 840
CGTCCGCGCC ACATCTCTAT CCCAGGGGGG GAAAGCCGCT ATATGCGGTA AGTACCTCTT 900
CAACTGGGCG GTGAAAACCA AACTCAAACCT CACTCCATTA CCGTCCGCGT CTCAGTTGGA 960
CTTGTCCAAT TGGTTCACGG GCGGCTACAA CGGGGAGAC ATTTATCACA GCGTGTCTCG 1020
TGTCCGGCCC CGTTGGTTCT TCTGGTGCCT ACTCCTACTC TCAGTGGGGG TAGGCATCTA 1080
TCTCCTTCCC AACCGATAGA CGGTTGGGTA ATCACTCCAA GCCTTTAGGC CCTTTTTAAA 1140
CACTCCAGGC CTTTGGCCCC TGTTTTTTTT TTTTTTTT 1179

```

【0037】配列番号：6

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法：E

配列（#321）

AACCTCCGCC GGGGATCAGA 20

【0038】配列番号：7

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

40 トポロジー：直線状

配列の種類：cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法：E

配列（#186）

AYGTACCCCA YGAGRTCGGC 20

（YはTまたはC。RはGまたはA）

【0039】配列番号：8

配列の長さ：20

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

50 トポロジー：直線状

37

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#256)

CGCGCGMCNA GGAARRCTTC 20

(MはAまたはC。NはA, T, CまたはG。RはAまたはG)

【0040】配列番号: 9

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#104)

AGRAARRCTT CSGAGCGRTC 20

(RはGまたはA。SはCまたはG。)

【0041】配列番号: 10

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#132)

YRCCTTGGGC ATAGGCTGAC 20

(YはTまたはC。RはGまたはA。)

【0042】配列番号: 11

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

特徴を決定した方法: E

配列 (#133)

38

GARCCAWCCT GCCCAYCCYA 20

(RはGまたはA。WはTまたはA。YはCまたはT。)

【0043】配列番号: 12

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

10 特徴を決定した方法: E

配列 (#134)

CCAARAGGGA CGGGARCCTC 20

(RはGまたはA。)

【0044】配列番号: 13

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

20 特徴を決定した方法: E

配列 (#135)

RCCYTCGTTT CCRTACAGRG 20

(RはGまたはA。YはCまたはT。)

【0045】配列番号: 14

配列の長さ: 20

配列の型: 核酸

鎖の数: 一本鎖

トポロジー: 直線状

配列の種類: cDNA to genomic RNA

30 特徴を決定した方法: E

配列 (#296)

GGATAGGCTG ACGTCTACCT 20

【0046】

配列番号: 15

配列の長さ: 3011

配列の型: アミノ酸

配列の種類: 蛋白質 (HC-G9 amino acid)

Met	Ser	Thr	Asn	Pro	Lys	Pro	Gln	Arg	Lys	Thr	Lys	Arg	Asn	Thr
				5					10					15
Asn	Arg	Arg	Pro	Gln	Asp	Val	Lys	Phe	Pro	Gly	Gly	Gly	Gln	Ile
				20					25					30
Val	Gly	Gly	Val	Tyr	Leu	Leu	Pro	Arg	Arg	Gly	Pro	Arg	Val	Gly
				35					40					45
Val	Arg	Ala	Thr	Arg	Lys	Thr	Ser	Glu	Arg	Ser	Gln	Pro	Arg	Gly
				50					55					60
Arg	Arg	Gln	Pro	Ile	Pro	Lys	Ala	Arg	Arg	Pro	Glu	Gly	Arg	Ser
				65					70					75
Trp	Ala	Gln	Pro	Gly	Tyr	Pro	Trp	Pro	Leu	Tyr	Gly	Asn	Glu	Gly
				80					85					90
Cys	Gly	Trp	Ala	Gly	Trp	Leu	Leu	Ser	Pro	Arg	Gly	Ser	Arg	Pro
				95					100					105
Ser	Trp	Gly	Pro	Ser	Asp	Pro	Arg	Arg	Arg	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly
				110					115					120
Lys	Val	Ile	Asp	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Phe	Ala	Asp	Leu	Met	Gly
				125					130					135
Tyr	Ile	Pro	Leu	Val	Gly	Ala	Pro	Leu	Gly	Gly	Ala	Ala	Arg	Ala
				140					145					150
Leu	Ala	His	Gly	Val	Arg	Val	Leu	Glu	Asp	Gly	Val	Asn	Tyr	Ala
				155					160					165
Thr	Gly	Asn	Leu	Pro	Gly	Cys	Ser	Phe	Ser	Ile	Phe	Leu	Leu	Ala
				170					175					180
Leu	Leu	Ser	Cys	Leu	Thr	Val	Pro	Ala	Ser	Ala	Val	Gly	Val	Arg

41	185	190	42	195
Asn Ser Ser Gly Val Tyr His Val Thr Asn Asp Cys Pro Asn Ala				
200		205		210
Ser Val Val Tyr Glu Thr Glu Asn Leu Ile Met His Leu Pro Gly				
215		220		225
Cys Val Pro Tyr Val Arg Glu Gly Asn Ala Ser Arg Cys Trp Val				
230		235		240
Ser Leu Ser Pro Thr Val Ala Ala Arg Asp Ser Arg Val Pro Val				
235		240		245
Ser Glu Val Arg Arg Arg Val Asp Ser Ile Val Gly Ala Ala Ala				
250		255		260
Phe Cys Ser Ala Met Tyr Val Gly Asp Leu Cys Gly Ser Ile Phe				
265		270		275
Leu Val Gly Gln Ile Phe Thr Phe Ser Pro Arg His His Trp Thr				
280		285		290
Thr Gln Asp Cys Asn Cys Ser Ile Tyr Pro Gly His Val Thr Gly				
295		300		305
His Arg Met Ala Trp Asp Met Met Met Asn Trp Ser Pro Thr Gly				
315		320		325
Ala Leu Val Val Ala Gln Leu Leu Arg Ile Pro Gln Ala Ile Val				
330		335		340
Asp Met Ile Ala Gly Ala His Trp Gly Val Leu Ala Gly Leu Ala				
345		350		355
Tyr Tyr Ser Met Val Gly Asn Trp Ala Lys Val Val Val Val Leu				
360		365		370
Leu Leu Phe Ala Gly Val Asp Ala Glu Thr Arg Val Thr Gly Gly				
375		380		385
Ala Ala Gly His Thr Ala Phe Gly Phe Ala Ser Phe Leu Ala Pro				
390		395		400
Gly Ala Lys Gln Lys Ile Gln Leu Ile Asn Thr Asn Gly Ser Trp				
405		410		415

43	44
His Ile Asn Arg Thr Ala Leu Asn Cys Asn Glu Ser Leu Asp Thr	
420	425 430
Gly Trp Leu Ala Gly Leu Leu Tyr Tyr His Lys Phe Asn Ser Ser	
435	440 445
Gly Cys Pro Glu Arg Met Ala Ser Cys Gln Pro Leu Thr Ala Phe	
450	455 460
Asp Gln Gly Trp Gly Pro Ile Thr His Glu Gly Asn Ala Ser Asp	
465	470 475
Asp Gln Arg Pro Tyr Cys Trp His Tyr Ala Leu Arg Pro Cys Gly	
480	485 490
Ile Val Pro Ala Lys Lys Val Cys Gly Pro Val Tyr Cys Phe Thr	
495	500 505
Pro Ser Pro Val Val Val Gly Thr Thr Asp Arg Ala Gly Val Pro	
510	515 520
Thr Tyr Arg Trp Gly Ala Asn Glu Thr Asp Val Leu Leu Leu Asn	
525	530 535
Asn Ser Arg Pro Pro Met Gly Asn Trp Phe Gly Cys Thr Trp Met	
540	545 550
Asn Ser Ser Gly Phe Thr Lys Thr Cys Gly Ala Pro Ala Cys Asn	
555	560 575
Ile Gly Gly Ser Gly Asn Asn Thr Leu Leu Cys Pro Thr Asp Cys	
570	575 580
Phe Arg Lys His Pro Asp Ala Thr Tyr Ser Arg Cys Gly Ser Gly	
585	590 595
Pro Trp Leu Thr Pro Arg Cys Leu Val Asp Tyr Pro Tyr Arg Leu	
600	605 610
Trp His Tyr Pro Cys Thr Val Asn Tyr Thr Ile Phe Lys Ile Arg	
615	620 625
Met Phe Val Gly Gly Val Glu His Arg Leu Asp Ala Ala Cys Asn	
630	635 640
Trp Thr Arg Gly Glu Arg Cys Asp Leu Asp Asp Arg Asp Arg Ala	

45

46

650	655	660
Glu Leu Ser Pro Leu Leu Leu Ser Thr Thr Gln Trp Gln Val Leu		
665	670	675
Pro Cys Ser Phe Thr Thr Leu Pro Ala Leu Ser Thr Gly Leu Ile		
680	685	690
His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val Gln Tyr Leu Tyr Gly Leu		
695	700	705
Ser Ser Ala Val Thr Ser Trp Val Ile Lys Trp Glu Tyr Val Val		
710	715	720
Leu Leu Phe Leu Leu Leu Ala Asp Ala Arg Ile Cys Ala Cys Leu		
725	730	735
Trp Met Met Leu Leu Ile Ser Gln Val Glu Ala Ala Leu Glu Asn		
740	745	750
Leu Ile Val Leu Asn Ala Ala Ser Leu Val Gly Thr His Gly Ile		
755	760	765
Val Pro Phe Phe Ile Phe Phe Cys Ala Ala Trp Tyr Leu Lys Gly		
770	775	780
Lys Trp Ala Pro Gly Leu Ala Tyr Ser Val Tyr Gly Met Trp Pro		
785	790	795
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Leu Pro Gln Arg Ala Tyr Ala Leu		
800	805	810
Asp Gln Glu Leu Ala Ala Ser Cys Gly Ala Thr Val Phe Ile Cys		
810	815	820
Leu Ala Val Leu Thr Leu Ser Pro Tyr Tyr Lys Gln Tyr Met Ala		
830	835	840
Arg Gly Ile Trp Trp Leu Gln Tyr Met Leu Thr Arg Ala Glu Ala		
845	850	855
Leu Leu Gln Val Trp Val ProP ro Leu Asn Ala Arg Gly Gly Arg		
860	865	870
Asp Gly Val Val Leu Leu Thr Cys Val Leu His Pro His Leu Leu		
885	890	895

47	48
Phe Glu Ile Thr Lys Ile Met Leu Ala Ile Leu Gly Pro Leu Trp	
900	905 910
Ile Leu Gln Ala Ser Leu Leu Lys Val Pro Tyr Phe Val Arg Ala	
915	920 925
His Gly Leu Ile Arg Leu Cys Met Leu Val Arg Lys Thr Ala Gly	
930	935 940
Gly Gln Tyr Val Gln Met Ala Leu Leu Lys Leu Gly Ala Phe Ala	
945	950 955
Gly Thr Tyr Ile Tyr Asn His Leu Ser Pro Leu Gln Asp Trp Ala	
960	965 970
His Ser Gly Leu Arg Asp Leu Ala Val Ala Thr Glu Pro Val Ile	
975	980 985
Phe Ser Arg Met Glu Ile Lys Thr Ile Thr Trp Gly Ala Asp Thr	
990	995 1000
Ala Ala Cys Gly Asp Ile Ile Asn Gly Leu Pro Val Ser Ala Arg	
1005	1010 1015
Arg Gly Arg Glu Val Leu Leu Gly Pro Ala Asp Ala Leu Thr Asp	
1020	1025 1030
Lys Gly Trp Arg Leu Leu Ala Pro Ile Thr Ala Tyr Ala Gln Gln	
1035	1040 1045
Thr Arg Gly Leu Leu Gly Cys Ile Ile Thr Ser Leu Thr Gly Arg	
1050	1055 1060
Asp Lys Asn Gln Val Glu Gly Glu Val Gln Ile Val Ser Thr Ala	
1065	1070 1075
Thr Gln Thr Phe Leu Ala Thr Cys Val Asn Gly Val Cys Trp Thr	
1080	1085 1090
Val Tyr His Gly Ala Gly Ser Arg Thr Ile Ala Ser Ala Ser Gly	
1095	1100 1105
Pro Val Ile Gln Met Tyr Thr Asn Val Asp Gln Asp Leu Val Gly	
1110	1115 1120
Trp Pro Ala Pro Gln Gly Ala Arg Ser Leu Thr Pro Cys Thr Cys	

49

50

1025	1030	1035
Gly Ala Ser Asp Leu Tyr Leu Val Thr Arg His Ala Asp Val Ile		
1040	1045	1050
Pro Val Arg Arg Arg Gly Asp Asn Arg Gly Ser Leu Leu Ser Pro		
1055	1060	1065
Arg Pro Ile Ser Tyr Leu Lys Gly Ser Ser Gly Gly Pro Leu Leu		
1070	1075	1080
Cys Pro Met Gly His Ala Val Gly Ile Phe Arg Ala Ala Val Cys		
1085	1090	1095
Thr Arg Gly Val Ala Lys Ala Val Asp Phe Val Pro Val Glu Ser		
1100	1105	1110
Leu Glu Thr Thr Met Arg Ser Pro Val Phe Thr Asp Asn Ser Ser		
1115	1120	1125
Pro Pro Thr Val Pro Gln Ser Tyr Gln Val Ala His Leu His Ala		
1130	1135	1140
Pro Thr Gly Ser Gly Lys Ser Thr Lys Val Pro Ala Ala Tyr Ala		
1145	1150	1155
Ala Gln Gly Tyr Lys Val Leu Val Leu Asn Pro Ser Val Ala Ala		
1160	1165	1170
Thr Leu Gly Phe Gly Ala Tyr Met Ser Lys Ala His Gly Ile Asp		
1175	1180	1185
Pro Asn Val Arg Thr Gly Val Arg Thr Ile Thr Thr Gly Ser Pro		
1190	1195	1200
Ile Thr His Ser Thr Tyr Gly Lys Phe Leu Ala Asp Gly Gly Cys		
1205	1210	1215
Ser Gly Gly Ala Tyr Asp Ile Ile Ile Cys Asp Glu Cys His Ser		
1225	1230	1235
Val Asp Ala Thr Ser Ile Leu Gly Ile Gly Thr Val Leu Asp Gln		
1240	1245	1250
Ala Glu Thr Ala Gly Val Arg Leu Thr Ile Leu Ala Thr Ala Thr		
1255	1260	1265

51	52
Pro Pro Gly Ser Val Thr Val Pro His Ser Asn Ile Glu Glu Val	
1270	1275 1280
Ala Leu Ser Thr Glu Gly Glu Ile Pro Phe Tyr Gly Lys Ala Ile	
1385	1290 1295
Pro Leu Asn Tyr Ile Lys Gly Gly Arg His Leu Ile Phe Cys His	
1300	1305 1310
Ser Lys Lys Lys Cys Asp Glu Leu Ala Ala Lys Leu Val Gly Leu	
1315	1320 1325
Gly Val Asn Ala Val Ala Phe Tyr Arg Gly Leu Asp Val Ser Val	
1330	1335 1340
Ile Pro Thr Thr Gly Asp Val Val Val Val Ala Thr Asp Ala Leu	
1345	1350 1355
et Thr Gly Tyr Thr Gly Asp Phe Asp Ser Val Ile Asp Cys Asn	
1360	1365 1370
Thr Cys Val Val Gln Thr Val Asp Phe Ser Leu Asp Pro Thr Phe	
1375	1380 1385
Ser Ile Glu Thr Ser Thr Val Pro Gln Asp Ala Val Ser Arg Ser	
1390	1395 1400
Gln Arg Arg Gly Arg Thr Gly Arg Gly Lys His Gly Ile Tyr Arg	
1405	1410 1415
Tyr Val Ser Pro Gly Glu Arg Pro Ser Gly Met Phe Asp Ser Val	
1420	1525 1430
Val Leu Cys Glu CysTyr Asp Ala Gly Cys Ala Trp Tyr Glu Leu	
1435	1440 1445
Thr Pro Ala Glu Thr Thr Val Arg Leu Arg Ala Tyr Leu Asn Thr	
1450	1450 1455
Pro Gly Leu Pro Val Cys Gln Asp His Leu Glu Phe Trp Glu Ser	
1465	1470 1475
Val Phe Thr Gly Leu Thr His Ile Asp Ala His Phe Leu Ser Gln	
1480	1485 1490
Thr Lys Gln Ser Gly Glu Asn Phe Pro Tyr Leu Val Ala Tyr Gln	

53

54

1495	1500	1505
Ala Thr Val Cys Ala Arg Ala Lys Ala Pro Pro Pro Ser Trp Asp		
1510	1515	1520
Gln Met Trp Lys Cys Leu Ile Arg Leu Lys Pro Thr Leu Thr Gly		
1525	1530	1535
Ala Thr Pro Leu Leu Tyr Arg Leu Gly Gly Val Gln Asn Glu Ile		
1540	1545	1550
Thr Leu Thr His Pro Ile Thr Lys Tyr Ile Met Ala Cys Met Ser		
1555	1560	1565
Ala Asp Leu Glu Val Val Thr Ser Thr Trp Val Leu Val Gly Gly		
1570	1575	1580
Val Leu Ala Ala Leu Ala Ala Tyr Cys Leu Ser Thr Gly Ser Val		
1585	1590	1595
Val Ile Val Gly Arg Ile Ile Leu Ser Gly Lys Pro Ala Val Ile		
1600	1605	1610
Pro Asp Arg Glu Val Leu Tyr Arg Glu Phe Asp Glu Met Glu Glu		
1615	1620	1625
Cys Ala Ala His Ile Pro Tyr Leu Glu Gln Gly Met His Leu Ala		
1730	1635	1640
Glu Gln Phe Lys Gln Lys Ala Leu Gly Leu Leu Gln Thr Ala Ser		
1645	1650	1655
Lys Gln Ala Glu Thr Ile Thr Pro Ala Val His Thr Asn Trp Gln		
1660	1665	1670
Lys Leu Glu Ser Phe Trp Ala Lys His Met Trp Asn Phe Val Ser		
1675	1680	1685
Gly Ile Gln Tyr Leu Ala Gly Leu Ser Thr Leu Pro Gly Asn Pro		
1690	1695	1700
Ala Ile Ala Ser Leu Met Ser Phe Thr Ala Ala Val Thr Ser Pro		
1705	1710	1715
Leu Thr Thr Gln Gln Thr Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp		
1720	1725	1730

55	56
Val Ala Ala Gln Leu Ala Ala Pro Ala Ala Ala Thr Ala Phe Val	
1735	1740 1745
Gly Ala Gly Ile Thr Gly Ala Val Ile Gly Ser Val Gly Leu Gly	
1750	1755 1760
Lys Val Leu Val Asp Ile Leu Ala Gly Tyr Gly Ala Gly Val Ala	
1765	1770 1775
Gly Ala Leu Val Ala Phe Lys Ile Met Ser Gly Glu Ala Pro Thr	
1780	1715 1790
Ala Glu Asp Leu Val Asn Leu Leu Pro Ala Ile Leu Ser Pro Gly	
1795	1800 1805
Ala Leu Val Val Gly Val Val Cys Ala Ala Ile Leu Arg Arg His	
1810	1815 1820
Val Gly Pro Gly Glu Gly Ala Val Gln Trp Met Asn Arg Leu Ile	
1825	1830 1835
Ala Phe Ala Ser Arg Gly Asn His Val Ser Pro Thr His Tyr Val	
1840	1845 1850
Pro Glu Ser Asp Ala Ser Val Arg Val Thr His Ile Leu Thr Ser	
1855	1860 1865
Leu Thr Val Thr Gln Leu Leu Lys Arg Leu His Val Trp Ile Ser	
1870	1875 1880
Ser Asp Cys Thr Ala Pro Cys Ala Gly Ser Trp Leu Lys Asp Val	
1885	1890 1895
Trp Asp Trp Ile Cys Glu Val Leu Ser Asp Phe Lys Ser Trp Leu	
1900	1905 1910
Lys Ala Lys Leu Met Pro Gln Leu Pro Gly Ile Pro Phe Val Ser	
1915	1920 1925
Cys Gln Arg Gly Tyr Arg Gly Val Trp Arg Gly Glu Gly Ile Met	
1930	1935 1940
His Ala Arg Cys Pro Cys Gly Ala Asp Ile Thr Gly His Val Lys	
1945	1950 1955
Asn Gly Ser Met Arg Ile Val Gly Pro Lys Thr Cys Ser Asn Thr	

57

58

1960	1965	1970
Trp Arg Gly Ser Phe Pro Ile Asn Ala His Thr Thr Gly Pro Cys		
1975	1980	1985
Thr Pro Ser Pro Ala Pro Asn Tyr Thr Phe Ala Leu Trp Arg Val		
1990	1995	2000
Ser Ala Glu Glu Tyr Val Glu Val Arg Arg Leu Gly Asp Phe His		
2005	2010	2015
Tyr Ile Thr Gly Val Thr Thr Asp Lys Ile Lys Cys Pro Cys Gln		
2020	2025	2030
Val Pro Ser Pro Glu Phe Phe Thr Glu Val Asp Gly Val Arg Leu		
2035	2040	2045
His Arg Tyr Ala Pro Pro Cys Lys Pro Leu Leu Arg Asp Glu Val		
2050	2055	2360
Thr Phe Ser Ile Gly Leu Asn Glu Tyr Leu Val Gly Ser Gln Leu		
2065	2070	2375
Pro Cys Glu Pro Glu Pro Asp Val Ala Val Leu Thr Ser Met Leu		
2080	2085	2390
Thr Asp Pro Ser His Ile Thr Ala Glu Thr Ala Ala Arg ArgLeu		
2005	2040	2445
Asn Arg Gly Ser Pro Pro Ser Leu Ala Ser Ser Ser Ala Ser Gln		
2110	2115	2420
Leu Ser Ala Pro Ser Leu Lys Ala Thr Cys Thr Thr His His Asp		
2125	2130	2435
Ser Pro Asp Ala Asp Leu Ile Thr Ala Asn Leu Leu Trp Arg Gln		
2140	2145	2450
Glu Met Gly Gly Asn Ile Thr Arg Val Glu Ser Glu Asn Lys Ile		
2155	2160	2465
Val Ile Leu Asp Ser Phe Asp Pro Leu Val Ala Glu Glu Asp Asp		
2170	2175	2480
Arg Glu Ile Ser Val Pro Ala Glu Ile Leu Leu Lys Ser Lys Lys		
2185	2190	2495

59

60

The Pro Pro Ala Met Pro Ile Trp Ala Arg Pro Asp Tyr Asn Pro
 Pro Leu Val Glu Pro Trp Lys Arg Pro Asp Tyr Glu Pro Pro Leu
 Val His Gly Cys Pro Leu Pro Pro Pro Lys Pro Thr Pro Val Pro
 Pro Pro Arg Arg Lys Arg Thr Val Val Leu Asp Glu Ser Thr Val
 Ser Ser Ala Leu Ala Glu Leu Ala Thr Lys Thr Phe Gly Ser Ser
 Thr Thr Ser Gly Val Thr Ser Gly Glu Ala Ala Glu Ser Ser Pro
 Ala Pro Ser Cys Asp Gly Glu Leu Asp SerGlu Ala Glu Ser Tyr
 Ser Ser Met Pro Pro Leu Glu Gly Glu Pro Gly Asp Pro Asp Leu
 Ser Asp Gly Ser Trp Ser Thr Val Ser Ser Asp Gly Gly Thr Glu
 Asp Val Val Cys Cys Ser Met Ser Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Leu
 Ile Thr Pro Cys Ala AlaG lu Glu Thr LysLeu Pro Ile Asn Ala
 Leu Ser Asn Ser Leu Leu Arg His His Asn Leu Val Tyr Ser Thr
 Thr Ser Arg Ser Ala Gly Gln Arg Gln Lys Lys Val Thr Phe Asp
 Arg Leu Gln Val Leu Asp Asp His Tyr Arg Asp Val Leu Lys Glu
 Ala Lys Ala Lys Ala Ser Thr Val Lys AlaLys Leu Leu Ser Val
 Glu Glu Ala Cys Ser Leu Thr Pro Pro His Ser Ala Arg Ser Lys

61

62

Phe Gly Tyr Gly Ala Lys Asp Val Arg Ser His Ser Ser Lys Ala
Glu Glu Ala Cys Ser Leu Thr Pro Pro His Ser Ala Arg Ser Lys
Tyr Asp Val Val Lys Gln Leu Pro Ile Ala Val Met Gly Thr Ser
Cys Val Lys Pro Glu Lys Gly Gly Arg Lys Pro Ala Arg Leu Ile
Val Tyr Pro Asp Leu Gly Val Arg Val Cys Glu Lys Arg Ala Leu
Tyr Asp Val Val Lys Gln Leu Pro Ile Ala Val Met Gly Thr Ser
Tyr Gly Phe Gln Tyr Ser Pro Ala Gln Arg Val Asp Phe Leu Leu
Asn Ala Trp Lys Ser Lys Lys Asn Pro Met Gly Phe Ser Tyr Asp
Thr Arg Cys Phe Asp Ser Thr Val Thr Glu Ala Asp Ile Arg Thr
Glu Glu Asp Leu Tyr Gln Ser Cys Asp Leu Val Pro Glu Ala Arg
Ala Ala Ile Arg Ser Leu Thr Glu Arg Leu Tyr Ile Gly Gly Pro
Leu Thr Asn Ser Lys Gly Gln Asn Cys Gly Tyr Arg Arg Cys Arg
Ala Ser Gly Val Leu Thr Thr Ser Cys Gly Asn Thr Ile Thr Cys
Tyr Leu Lys Ala Ser Ala Ala Cys Arg Ala Ala Lys Leu Arg Asp
Cys Thr Met Leu Val Cys Gly Asp Asp Leu Val Val Ile Cys Glu

63

64

Ser Ala Gly Val Gln Glu Asp Ala Ala Asn Leu Arg Ala Phe Thr

Glu Ala Met Thr Arg Tyr Ser Ala Pro Pro Gly Asp Pro Pro Gln

Pro Glu Tyr Asp Leu Glu Leu Ile Thr Ser Cys Ser Ser Asn Val

Ser Val Ala His Asp Gly Ala Gly Lys Arg Val Tyr Tyr Leu Thr

Arg Asp Pro Glu Thr Pro Leu Ala Arg Ala Ala Trp Glu Thr Ala

Arg His Thr Pro Val Asn Ser Trp Leu Gly Asn Ile Ile Met Phe

Ala Pro Thr Leu Trp Val Arg Met Val Leu Met Thr His Phe Phe

Ser Ile Leu Ile Ala Gln Glu His Leu Glu Lys Ala Leu Asp Cys

Glu Ile Tyr Gly Ala Val His Ser Val Gln Pro Leu Asp Leu Pro

Glu Ile Ile Gln Arg Leu His Gly Leu Ser Ala Phe Ser Leu His

Ser Tyr Ser Pro Gly Glu Ile Asn Arg Val Ala Ala Cys Leu Arg

Lys Leu Gly Val Pro Pro Leu Arg Ala Trp Arg His Arg Ala Arg

Ser Val Arg Ala Thr Leu Leu Ser Gln Gly Gly Arg Ala Ala Ile

s Gly Lys Tyr Leu Phe Asn Trp Ala Val Lys Thr Lys Leu Lys

Leu Thr Pro Leu Pro Ser Ala Ser Gln Leu Asp Leu Ser Asn Trp

Phe Thr Gly Gly Tyr Ser Gly Gly Asp Ile Tyr His Ser Val Ser
His Val Arg Pro Arg Trp Phe Phe Trp Cys Leu Leu Leu Leu Ser

Val Gly Val Gly Ile Tyr Leu Leu Pro Asn Arg

[0047]

配列番号: 16

配列の長さ: 502

配列の型: アミノ酸

配列の種類: 蛋白質 (YS117-5' amino acid)

MetSerThrAsnPro LysProGlnArgLys ThrLysArgAsnThr AsnArgArgProGln
 AspValLysPhePro GlyGlyGlyGlnIle ValGlyGlyValTyr LeuLeuProArgArg
 GlyProArgValGly ValArgAlaThrArg LysThrSerGluArg SerGlnProArgGly
 ArgArgGlnProIle ProLysAlaArgArg ProGluGlyArgSer TrpAlaGlnProGly
 TyrProTrpProLeu TyrGlyAsnGluGly CysGlyTrpAlaGly TrpLeuLeuSerPro
 ArgGlySerArgPro SerTrpGlyProThr AspProArgArgArg SerArgAsnLeuGly
 LysValIleAspThr LeuThrCysGlyPhe AlaAspLeuMetGly TyrIleProLeuVal
 GlyAlaProLeuGly GlyAlaAlaArgAla LeuAlaHisGlyVal ArgValLeuGluAsp
 GlyValAsnTyrAla ThrGlyAsnLeuPro GlyCysSerPheSer IlePheLeuLeuAla
 LeuLeuSerCysLeu ThrValProAlaSer AlaValGluValArg AsnSerSerGlyVal
 TyrHisValThrAsn AspCysProAsnAla SerValValTyrGlu ThrGluSerLeuIle
 MetHisLeuProGly CysValProCysVal ArgGluGlyAsnAla SerArgCysTrpVal
 SerLeuSerProThr IleAlaAlaLysAsp ProSerValProVal SerGluIleArgArg
 HisValAspLeuIle ValGlyAlaAlaAla PheCysSerAlaMet TyrValGlyAspLeu
 CysGlySerIlePhe LeuValGlyGlnIle PheThrPheSerPro ArgArgHisTrpThr
 ThrGlnAspCysAsn CysSerIleTyrPro GlyHisValThrGly HisArgMetAlaTrp
 AspMetMetMetAsn TrpSerProThrGly AlaLeuValMetAla GlnLeuLeuArgIle
 ProGlnAlaValVal AspMetIleAlaGly AlaHisTrpGlyVal LeuAlaGlyLeuAla
 TyrTyrSerMetVal GlyAsnTrpAlaLys ValValValValLeu LeuLeuPheAlaGly
 ValAspAlaAspThr GlnValThrGlyGly SerAlaAlaTyrAsp AlaArgGlyLeuAla
 SerLeuPheThrPro GlyProLysGlnAsn IleGlnLeuIleAsn ThrAsnGlySerTrp
 HisIleAsnArgThr AlaLeuAsnCysAsn GluSerLeuAsnThr GlyTrpValAlaGly
 LeuPheTyrTyrHis LysPheAsnSerSer GlyCysProGluArg MetAlaSerCysGln
 ProLeuThrAlaPhe AspGlnGlyTrpGly ProIleThrTyrGlu GlyAsnAlaSerGly
 AspGlnArgProTyr CysTrpHisTyrAla ProArgProCysGly IleValProAlaArg

GluVal

[0048]

配列番号：17

配列の長さ：365

配列の型：アミノ酸

配列の種類：蛋白質 (YS117-3' amino acid)

ThrValThrGluAla AspIleArgThrGlu GluAspLeuTyrGln SerCysAspLeuVal
 ProGluAlaArgThr AlaIleArgSerLeu ThrGluArgLeuTyr IleGlyGlyProLeu
 ThrAsnSerLysGly GlnAsnCysGlyTyr ArgArgCysArgAla SerGlyValLeuThr
 ThrSerCysGlyAsn ThrIleThrCysTyr LeuLysAlaSerAla AlaCysArgAlaAla
 LysLeuGlnAspCys ThrMetLeuValCys GlyAspAspLeuVal ValIleCysGluSer
 AlaGlyValGlnGlu AspAlaAlaSerLeu ArgAlaPheThrGlu AlaMetThrArgTyr
 SerAlaProProGly AspProProGlnPro GluTyrAspLeuGlu LeuIleThrSerCys
 SerSerAsnValSer ValAlaHisAspGly SerGlyLysArgVal TyrTyrLeuThrArg
 AspProGluThrPro LeuAlaArgAlaAla TrpGluThrAlaArg HisThrProValAsn
 SerTrpLeuGlyAsn IleIleMetPheAla ProThrLeuTrpVal ArgMetValLeuMet
 ThrHisPhePheSer IleLeuIleAlaGln GluHisLeuGluLys AlaLeuAspCysGlu
 IleTyrGlyAlaVal HisSerValGlnPro LeuAspLeuProGlu IleIleGlnArgLeu
 HisGlyLeuSerAla PheSerLeuHisSer TyrSerProGlyGlu IleAsnArgValAla
 AlaCysLeuArgLys LeuGlyValProPro LeuArgAlaTrpArg HisArgAlaArgSer
 ValArgAlaThrLeu LeuSerGlnGlyGly LysAlaAlaIleCys GlyLysTyrLeuPhe
 AsnTrpAlaValLys ThrLysLeuLysLeu ThrProLeuProSer AlaSerGlnLeuAsp
 LeuSerAsnTrpPhe ThrGlyGlyTyrSer GlyGlyAspIleTyr HisSerValSerHis
 ValArgProArgTrp PhePheTrpCysLeu LeuLeuLeuSerVal GlyValGlyIleTyr
 LeuLeuProAsnArg

[0049]

配列番号: 18

配列の長さ: 502

配列の型: アミノ酸

配列の種類: 蛋白質 (SR037-5' amino acid)

MetSerThrAsnPro LysProGlnArgLys ThrLysArgAsnThr AsnArgArgProGln
 AspValLysPhePro GlyGlyGlyGlnIle ValGlyGlyValTyr LeuLeuProArgArg
 GlyProArgMetGly ValArgAlaThrArg LysThrSerGluArg SerGlnProArgGly
 ArgArgGlnProIle ProLysAlaArgArg ProGluGlyArgSer TrpAlaGlnProGly
 TyrProTrpProLeu TyrGlyAsnGluGly CysGlyTrpAlaGly TrpLeuLeuSerPro
 ArgGlySerArgPro SerTrpGlyProSer AspProArgArgArg SerArgAsnLeuGly
 LysValIleAspThr LeuThrCysGlyPhe AlaAspLeuMetGly TyrIleProLeuVal
 GlyAlaProLeuGly GlyAlaAlaArgAla LeuAlaHisGlyVal ArgValLeuGluAsp
 GlyValAsnTyrAla ThrGlyAsnLeuPro GlyCysSerPheSer IlePheLeuLeuAla
 LeuLeuSerCysLeu ThrValProAlaSer AlaValGlyValArg AsnSerSerGlyVal
 TyrHisValThrAsn AspCysProAsnAla SerValValTyrGlu ThrGluSerLeuIle
 IleHisLeuProGly CysValProCysVal ArgGluGlyAsnAla SerArgCysTrpVal
 SerLeuSerProThr ValAlaAlaLysAsp ProSerValProVal SerGluIleArgArg
 HisValAspLeuIle ValGlyAlaAlaAla PheCysSerAlaMet TyrValGlyAspLeu
 CysGlySerIlePhe LeuValGlyGlnIle PheThrLeuSerPro ArgArgHisTrpThr
 ThrGlnAspCysAsn CysSerIleTyrPro GlyHisValThrGly HisArgMetAlaTrp
 AspMetMetMetAsn TrpSerProThrGly AlaLeuValValAla GlnLeuLeuArgIle
 ProGlnAlaValVal AspMetIleAlaGly AlaHisTrpGlyVal LeuAlaGlyLeuAla
 TyrTyrSerMetVal GlyAsnTrpAlaLys ValValValValLeu LeuLeuPheAlaGly
 ValAspAlaGluThr GlnValSerGlyGly SerAlaAlaGlnThr ThrTyrGlyLeuThr
 AlaLeuPheArgThr GlyProAsnGlnLys IleGlnLeuIleAsn ThrAsnGlySerTrp
 HisIleAsnArgThr AlaLeuAsnCysAsn GluSerLeuHisThr GlyTrpLeuAlaAla
 LeuPheTyrThrHis LysPheAsnSerSer GlyCysLeuGluArg MetAlaSerCysGln
 ProLeuSerAlaPhe AspGlnGlyTrpGly ProIleThrTyrGly GlyAsnAlaSerAsp
 GlyGlnArgProTyr CysTrpHisTyrAla ProArgProCysGly IleValProAlaArg

GluVal

[0050]

71

72

配列番号: 19

配列の長さ: 365

配列の型: アミノ酸

配列の種類: 蛋白質 (SR037-3' amino acid)

ThrValThrGluAla AspIleArgThrGlu GluAspLeuTyrGln SerCysAspLeuVal
 ProGluAlaArgThr AlaIleArgSerLeu ThrGluArgLeuTyr IleGlyGlyProLeu
 ThrAsnSerLysGly GlnAsnCysGlyTyr ArgArgCysArgAla SerGlyValLeuThr
 ThrSerCysGlyAsn ThrIleThrCysTyr LeuLysAlaSerAla AlaCysArgAlaAla
 LysLeuArgAspCys ThrMetLeuValCys GlyAspAspLeuVal ValIleCysGluSer
 AlaGlyValGlnGlu AspAlaAlaSerLeu ArgAlaPheThrGlu AlaMetThrArgTyr
 SerAlaProProGly AspProProGlnPro GluTyrAspLeuGlu LeuIleThrSerCys
 SerSerAsnValSer ValAlaHisAspGly AlaGlyLysArgVal TyrTyrLeuThrArg
 AspProGluThrPro LeuAlaArgAlaAla TrpGluThrAlaArg HisThrProValAsn
 SerTrpLeuGlyAsn IleIleMetPheAla ProThrLeuTrpVal ArgMetValLeuMet
 ThrHisPhePheSer IleLeuIleAlaGln GluHisLeuGluLys AlaLeuAspCysGlu
 IleTyrGlyAlaVal HisSerIleGlnPro LeuAspLeuProGlu IleIleGlnArgLeu
 HisGlyLeuSerAla PheSerLeuHisSer TyrSerProGlyGlu IleAsnArgValAla
 AlaCysLeuArgLys LeuGlyValProPro LeuArgAlaTrpArg HisArgAlaArgSer
 ValArgAlaThrLeu LeuSerGlnGlyGly LysAlaAlaIleCys GlyLysTyrLeuPhe
 AsnTrpAlaValLys ThrLysLeuLysLeu ThrProLeuProSer AlaSerGlnLeuAsp
 LeuSerAsnTrpPhe ThrGlyGlyTyrAsn GlyGlyAspIleTyr HisSerValSerArg
 ValArgProArgTrp PhePheTrpCysLeu LeuLeuLeuSerVal GlyValGlyIleTyr
 LeuLeuProAsnArg

【表1】

配列決定に使用したプライマーの配列ならびに位置

番号	配列 (5' 端より3' 端へ)	5' 端からの位置
#345	5'-GTTGGCACTATGCCCTACGC-3'	nt1798-1817 (S)
#344	GCAGGAGTTTGGTGATGTCA	nt2999-3018 (A)
#347	TGTGTGCTCCACCCGCACTT	nt2973-2992 (S)
#352	TATCGCCCGACGCGCACT	nt3864-3883 (A)
#350	TGGACCTTTACTTGGTCAC	nt3723-3742 (S)
#349	GGCTGAAATCGACTGTCTGG	nt4718-4737 (A)
#354	GTTTTGGGAGAGCGTCTTCA	nt5009-5028 (S)
#356	AGCGACTGACGCGTCGCTCT	nt6151-6170 (A)
#342	TCCCCACGCACTACGTGCC	nt6129-6148 (S)
#344	GTGATGTTGCCGCCCATCTC	nt7049-7066 (A)
#358	ACAGCCAACCTCCTGTGGAG	nt7023-7042 (S)
#360	CTGTGGATGCCCTGGCCTTA	nt7814-7833 (A)
#335	ACCAGGACGTGCTCAAGGAG	nt7792-7811 (S)
#316	CATAGGCTCCGTGAAGGCTC	nt8611-8630 (A)

(S): センス, (A): アンチセンス

【表2】

HC-G9、YS117、SR037間の領域別塩基配列相同性

領域	塩基長 (アミノ酸長)	配列の相同性 (%)	
		塩基配列	アミノ酸配列
5' 非翻訳域	259	99.6-100	
コア領域	573 (191)	96.2-97.4	99.0-99.5
エンベロープ	576 (192)	92.9-95.0	93.2-97.4
E2/NS1	357 (119)	84.3-87.4	76.5-82.4
NS5	1096 (365)	96.5-97.6	98.6-98.9
3' 非翻訳域	66	90.5-92.1	
合 計	2927 (867)	94.5-95.6	94.7-96.2

【表3】

1c型HCVの出現頻度

国名	1c型HCVの出現率
	1c型の数/検査総数 (%)
日本	0/670 (0%)
中華人民共和国	0/262 (0%)
タイ	0/64 (0%)
インドネシア	8/81 (9.9%)
ニュージーランド	0/60 (0%)

【図面の簡単な説明】

50 図1: HCV遺伝子配列決定に利用した増幅領域を示す

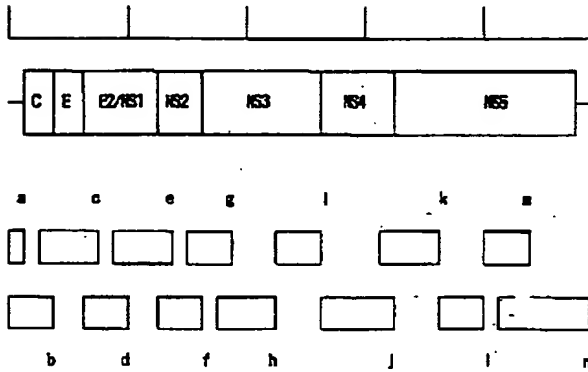
図

図2: HC-G9とこれまでに全域の塩基配列が解明されている14のHCV株との塩基配列の相同性を示す図。

図3: 実施例2にて行った電気泳動試験の泳動パターンを示す電気泳動写真。(a)に従来法による判定を示

【図1】

塩基配列決定に利用したHCV領域



a (nt1-180) ; b (nt63-847) ; c (nt732-1806) ; d (nt1900-1857) ; e (nt1798-2560)
 f (nt241-3018) ; g (nt2973-3383) ; h (nt3723-4737) ; i (nt6883-5050)
 j (nt5009-6170) ; k (nt6129-7088) ; l (nt7023-7833) ; m (nt7732-8630)
 n (nt8259-9440)

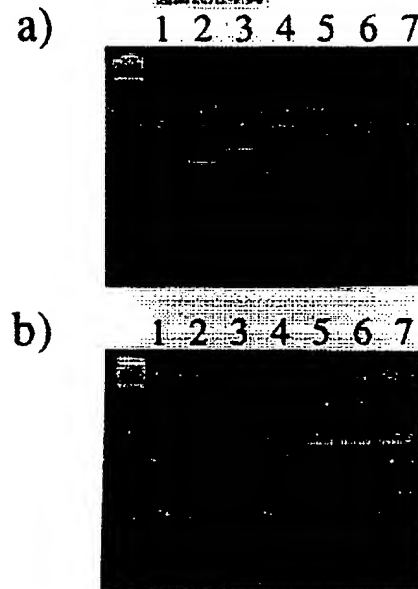
左端に5' 端、右に3' 端が来るように示している。

塩基配列は5' 端からの塩基数 (n t) で示した。

す。1 c 型は検出されない。(b) に # 3 2 1 と # 1 0 4 での判定を示す。1 c 型以外は検出されない。1 は H C - J 1、2 は H C - J 4、3 は H C - J 6、4 は H C - J 8、5 は H C - G 9、6 は Y S 1 1 7、7 は S R 0 3 7 を示す。

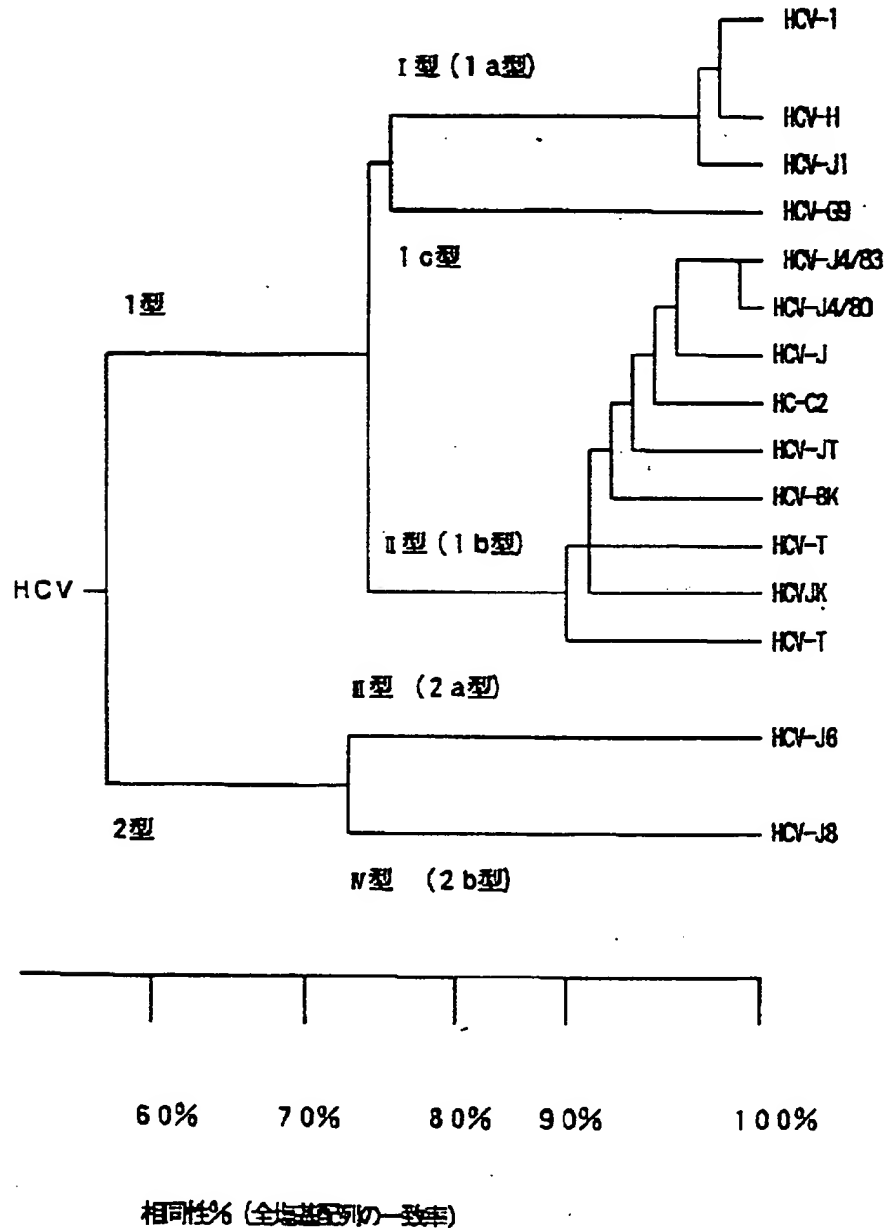
【図3】

各遺伝子型サンプルの電気泳動写真



【図2】

これまでに全塩基配列が公表されたHCV株との塩基配列の相同性



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵

C 1 2 Q 1/68

G 0 1 N 33/576

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 7823-4B

Z 8310-2J

(41)

特開平6-319563

// G 0 1 N 33/53
C 0 7 K 99:00

D 8310-2J